



**Opracowanie dotyczące oceny zasadności  
kompleksowych zmian treści programu lekowego:  
B.6. „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34)  
ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)”**

Opracowanie analityczne nr: OTLI.4121.1.2026

Data ukończenia: 29 maja 2026 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., BeOne Medicines Poland sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o., Regeneron Ireland Designated Activity Company, AstraZeneca AB, Amgen Sp. z o.o., PIERRE FABRE MEDICAMENT POLSKA Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., BeOne Medicines Poland sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o., Regeneron Ireland Designated Activity Company, AstraZeneca AB, Amgen Sp. z o.o., PIERRE FABRE MEDICAMENT POLSKA Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., BeOne Medicines Poland sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o., Regeneron Ireland Designated Activity Company, AstraZeneca AB, Amgen Sp. z o.o., PIERRE FABRE MEDICAMENT POLSKA Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |                                                                                                                                |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AE</b>               | zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )                                                                             |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                             |
| <b>AWA</b>              | analiza weryfikacyjna Agencji                                                                                                  |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                           |
| <b>CHT</b>              | Chemioterapia                                                                                                                  |
| <b>CI</b>               | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )                                                                           |
| <b>DCR</b>              | wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> )                                                                  |
| <b>DOR</b>              | czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )                                                                    |
| <b>DOT</b>              | czas trwania leczenia (ang. <i>duration of treatment</i> )                                                                     |
| <b>ECOG</b>             | ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>                                                                                 |
| <b>EMA</b>              | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )                                                              |
| <b>ESMO</b>             | ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>                                                                              |
| <b>ICI</b>              | inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i> )                                    |
| <b>irAE</b>             | działania niepożądane immunozależne                                                                                            |
| <b>IS</b>               | istotność statystyczna                                                                                                         |
| <b>Komparator</b>       | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej                                                               |
| <b>KRN</b>              | Krajowy Rejestr Nowotworów                                                                                                     |
| <b>Lek</b>              | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 r. poz. 750 z późn. zm.) |
| <b>MR</b>               | rezonans magnetyczny                                                                                                           |
| <b>MZ</b>               | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                           |
| <b>NCCN</b>             | ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                                                              |
| <b>nd</b>               | nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )                                                                                      |
| <b>NDRP</b>             | niedrobnokomórkowy rak płuca                                                                                                   |
| <b>NFZ</b>              | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                       |
| <b>NIW</b>              | niwolumab                                                                                                                      |
| <b>NOS</b>              | nieokreślony (ang. <i>Not Otherwise Specified</i> )                                                                            |
| <b>NR</b>               | nieosiągnięto (ang. <i>not reached</i> )                                                                                       |
| <b>ORR</b>              | wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )                                                         |
| <b>OS</b>               | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )                                                                            |
| <b>OUN</b>              | ośrodkowy układ nerwowy                                                                                                        |
| <b>PEM</b>              | pembrolizumab                                                                                                                  |
| <b>PFS</b>              | przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )                                                          |
| <b>PL</b>               | program lekowy                                                                                                                 |
| <b>PS</b>               | przegląd systematyczny                                                                                                         |
| <b>PTOK</b>             | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej                                                                                       |
| <b>RCT</b>              | badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )                                                      |
| <b>RSS</b>              | instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )                                                                  |
| <b>RWE</b>              | dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i> )                                                     |

|                               |                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TEAE</b>                   | zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i> )                                                                                                                    |
| <b>Technologia</b>            | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| <b>TK</b>                     | tomografia komputerowa                                                                                                                                                                                      |
| <b>Ustawa o refundacji</b>    | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253)                                            |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.)                                                          |

## Spis treści

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>                                                                                                                                                                                                                                           | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>5</b>  |
| <b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>                                                                                                                                                                                                                                     | <b>6</b>  |
| <b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>                                                                                                                                                                                                                               | <b>11</b> |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>                                                                                                                                                                                                                                  | <b>12</b> |
| 2.1. Korespondencja w sprawie .....                                                                                                                                                                                                                                            | 12        |
| 2.2. Opis zmian w programie lekowym B.6 i katalogu chemioterapii .....                                                                                                                                                                                                         | 12        |
| <b>3. Problem decyzyjny .....</b>                                                                                                                                                                                                                                              | <b>15</b> |
| 3.1. Problem zdrowotny .....                                                                                                                                                                                                                                                   | 15        |
| <b>4. Ocena zmian w programie lekowym .....</b>                                                                                                                                                                                                                                | <b>17</b> |
| 4.1. Ocena zasadności przerywania immunoterapii w stadium uogólnienia niedrobnokomórkowego raka płuca po 2 latach leczenia (z możliwością warunkowego powrotu do terapii) oraz przerywania terapii w przypadku międzybłoniaka opłucnej bez możliwości powrotu do terapii ..... | 17        |
| 4.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej .....                                                                                                                                                                                                                                      | 18        |
| 4.1.2. Informacje na podstawie ChPL .....                                                                                                                                                                                                                                      | 20        |
| 4.1.3. Opinia eksperta .....                                                                                                                                                                                                                                                   | 22        |
| 4.1.4. Wskazanie dowodów naukowych .....                                                                                                                                                                                                                                       | 22        |
| 4.1.4.1. Dane z badań rejestracyjnych .....                                                                                                                                                                                                                                    | 22        |
| 4.1.4.2. Przegląd doniesień naukowych .....                                                                                                                                                                                                                                    | 27        |
| 4.2. Ocena zasadności stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie w leczeniu NDRP typu NOS (ang. Not Otherwise Specified – niedrobnokomórkowy rak płuca nieokreślony) ....                                                                                | 32        |
| 4.2.1. Wytyczne praktyki klinicznej .....                                                                                                                                                                                                                                      | 34        |
| 4.2.2. Informacje na podstawie ChPL .....                                                                                                                                                                                                                                      | 35        |
| 4.2.3. Opinia eksperta .....                                                                                                                                                                                                                                                   | 36        |
| 4.2.4. Wskazanie dowodów naukowych .....                                                                                                                                                                                                                                       | 36        |
| 4.2.4.1. Dane z badań rejestracyjnych .....                                                                                                                                                                                                                                    | 36        |
| 4.2.4.2. Przegląd doniesień naukowych .....                                                                                                                                                                                                                                    | 38        |
| 4.3. Pozostałe zmiany .....                                                                                                                                                                                                                                                    | 39        |
| <b>5. Zestawienie rocznych kosztów ocenianych terapii .....</b>                                                                                                                                                                                                                | <b>45</b> |
| <b>6. Piśmiennictwo .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>46</b> |
| <b>7. Załączniki .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>49</b> |
| 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....                                                                                                                                                                                                                                   | 49        |
| 7.2. Proponowany program lekowy .....                                                                                                                                                                                                                                          | 50        |
| 7.3. Załącznik C.49 .....                                                                                                                                                                                                                                                      | 67        |

## Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.), pismem znak PLR2.4504.130.2026.DG z dnia 06.05.2026 r. (data wpływu do AOTMiT 8.05.2026 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących kompleksowych zmian treści programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) – załącznik B.6.

W zleceniu odniesiono się również do zmian w załączniku do katalogu chemioterapii dla substancji czynnej pemetreksed – załącznik C.49.

W ramach niniejszego opracowania zestawiono proponowane zmiany z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również dane dotyczące kosztów terapii oraz odniesiono się do potencjalnego wpływu proponowanych zmian na wydatki płatnika publicznego.

### Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Rak płuca to nowotwór pochodzący z komórek nabłonkowych wyściełających drogi oddechowe. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków raka płuca. Główną metodą leczenia NDRP we wczesnych stadiach nowotworu jest resekcja mięszu płucnego (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIA), ale do zabiegu kwalifikuje się jedynie około 15–20% ogółu chorych.

Odsetek 5-letnich przeżyć ogółem w przypadku NDRP wynosi 15–20%, a po doszczętnej resekcji – 55%.

Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w 2023 r. wyniosła ponad 21 tys., a liczba zgonów ponad 22 tys.

Źródło: AWA Mektovi 2025

Międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45) to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek znajdujących się na powierzchni błony wyściełającej opłucną. Na podstawie oceny mikroskopowej preparatów wyróżnia się trzy typy tego nowotworu: nabłonkowy (najczęstszy typ, ok. 55%), mieszany (ok. 30%) i mięsakowaty (ok. 15%). Międzybłoniak opłucnej wykrywany jest najczęściej w stadium zaawansowania miejscowego i regionalnego.

Międzybłoniak opłucnej jest najczęściej występującym złośliwym nowotworem pierwotnym opłucnej. W 2023 r. odnotowano 315 zachorowań na międzybłoniaka opłucnej (mężczyźni: 206, kobiety: 109). Odnotowano 305 zgonów (mężczyźni: 206, kobiety: 99). Średni wiek zachorowania to ok. 60 lat, mężczyźni chorują 2–3 razy częściej.

Źródło: Raport nr WS.420.18.2024, <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>

## Ocena zmian w programie lekowym B.6

### 1. Ocena zasadności przerywania immunoterapii w stadium uogólnienia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po 2 latach leczenia (z możliwością warunkowego powrotu do terapii) oraz przerwania terapii w przypadku międzybłoniaka opłucnej bez możliwości powrotu do terapii

#### NDRP

Dostępne dane kliniczne wskazują, że:

- zakończenie immunoterapii po około 2 latach u pacjentów z trwałą odpowiedzią lub stabilizacją choroby jest strategią zgodną z konstrukcją badań rejestracyjnych dla:
  - pembrolizumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z:
    - pemetreksedem i pochodną platyny,
    - paklitakselem i karboplatiną;
  - cemiplimabu w monoterapii oraz w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny;
  - niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem;
- Dane wspierające skuteczność ponownego wdrożenia immunoterapii po progresji, pochodzą z badań klinicznych dla oceny skuteczności pembrolizumabu;
- Zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-024, pacjenci kwalifikowali się do drugiego cyklu leczenia pembrolizumabem (do 17 cykli), jeśli progresja wystąpiła po zakończeniu 35 cykli leczenia pembrolizumabem lub po osiągnięciu potwierdzonej całkowitej odpowiedzi (CR) po co najmniej 6 miesiącach leczenia i dodatkowych dwóch cyklach leczenia pembrolizumabem po osiągnięciu CR, a terapia przeciwnowotworowa nie była podawana od ostatniej dawki pembrolizumabu i spełnione były kryteria kwalifikacyjne określone w protokole.
- Brak jest badań RCT typu *head-to-head* dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ciągłego względem leczenia z zaplanowanym czasem zakończenia terapii (2 lata) 1. linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Jedyne zidentyfikowane RCT (CheckMate-153) zostało przeprowadzone z udziałem populacji wcześniej leczonych pacjentów z przerzutowym NDRP. W ramach badania oceniono skuteczność niwolumabu przy założeniu kontynuacji leczenia do progresji/toksyczności względem leczenia o stałym czasie trwania (*fixed-duration*). Protokół zakładał zakończenie leczenia po 1. roku z możliwością ponownego wdrożenia leczenia po progresji. Badanie nie dotyczyło wnioskowanej populacji;
- W ramach PS Pandey 2025 zidentyfikowano 6 badań RWE, w ramach których oceniono skuteczność i bezpieczeństwa analizowanych strategii immunoterapii („2-year fixed” vs „continuous”), z czego 2 największe badania Rousseau 2024 i Sun 2023 obejmowały populację pacjentów leczonych w ramach 1. linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego NDRP. Zarówno w badaniu Rousseau 2024 ((919 i 2 156 pacjentów odpowiednio w kohortach „2-year fixed” i „continuous”), jak i Sun 2023 ((113 i 593 pacjentów odpowiednio w kohortach „2-year fixed” i „continuous”), nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów w zależności od przyjętej strategii leczenia.
- W badaniach Ardin 2023 oraz Kobayashi 2023 (badania RWE włączone do PS Pandey 2025) nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic odpowiednio w przeżyciu wolnym od progresji choroby oraz TTF-24 (ang. *time to treatment failure*) po 24 miesiącach leczenia dla porównania analizowanych strategii ICI;
- Analiza bezpieczeństwa w przeglądzie Pandey 2025 wskazuje, że działania niepożądane immunozależne (irAEs) mają charakter kumulacyjny i ich częstość wzrasta wraz z długością ekspozycji na inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI). Jednocześnie większość ciężkich działań niepożądanych (grade  $\geq 3$ ) pojawia się relatywnie wcześnie w trakcie terapii, dlatego wydłużanie leczenia ponad 2 lata nie zawsze przekłada się na proporcjonalny wzrost toksyczności wysokiego stopnia. Ponowne wdrożenie ICI po progresji było zazwyczaj możliwe, ale mogło ponownie indukować

toksyczność immunologiczną. Nie wykazano jednak wyraźnego wzrostu ciężkich działań niepożądanych w wyniku ponownego wdrożenia immunoterapii.

- Wnioski z PS Pandey 2025 sugerują, że strategia zakończenia immunoterapii po około 2 latach ogranicza dalszą kumulację toksyczności immunologicznej, ma zbliżoną skuteczność długoterminową w porównaniu do ciągłego leczenia do progresji, pozostawia możliwość skutecznego *retreatmentu* po progresji.
- Dostępne dane dla skuteczności ponownego wdrożenia leczenia po planowym zakończeniu immunoterapii po 2 latach i progresji pochodzą głównie z analiz post-hoc RCTs KEYNOTE oraz badań RWE (Sun 2023). Brak RCTs dla bezpośredniego porównania kontynuacji ICI powyżej 2 lat względem ICI ograniczonej do 2 lat z możliwością ponownego wdrożenia leczenia u dorosłych chorych na uogólnionego NDRP ogranicza wnioskowanie nt. skuteczności analizowanych strategii leczenia.
- Na podstawie odnalezionych informacji z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) należy wskazać, iż zaproponowana zmiana jest w większości przypadków niezgodna z ChPL ocenianych produktów leczniczych. Zgodnie z wskazanymi dokumentami leczenia należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Jedynie w przypadku terapii za pomocą niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny) zawarto zapisy ograniczające leczenie do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.
- Proponowana zmiana dotycząca ograniczenia czasu leczenia międzybłoniaka opłucnej jest zgodna z zapisami ChPL Opdivo (niwolumab) i ChPL Yervoy (ipilimumab). W powyżej wskazanych dokumentach określono, iż leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.
- Odnalezione wytyczne NCCN 2026 i ESMO 2025 dla większości zarejestrowanych schematów leczenia zalecają, aby czas stosowania terapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI) ograniczyć do 2 lat, co jest zgodne z proponowanymi zapisami PL.
- W wytycznych ESMO 2025 wskazano na możliwość ponownego zastosowania immunoterapii anty-PD-(L)1 (ang. ICI re-challenge) u pacjentów z NDRP, w stadium przerzutowym, w przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych wcześniej (w stadium przerzutowym) chemioterapią ± immunoterapią, uzyskujących istotną korzyść kliniczną z ICI w I-linii (przerwane leczenie ICI w I-linii nie wynikało z progresji choroby lub ciężkiej toksyczności terapii). Nie odnaleziono w wytycznych danych na temat czasu właściwego dla kwalifikacji do re-indukcji I-linii.
- W przeglądzie da Silva 2025 podkreślono, że wciąż brakuje wysokiej jakości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ICI po uprzednim leczeniu z wykorzystaniem immunoterapii, co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie w zakresie efektywności klinicznej strategii rechallengu/retreatment z wykorzystaniem ICI wśród chorych z zaawansowanym NDRP. Podkreślono, że potencjalne korzyści z ponownego zastosowania immunoterapii mogą dotyczyć przede wszystkim pacjentów, u których odpowiedź na leczenie uzyskano podczas pierwszej linii leczenia ICI, przy braku progresji podczas jej trwania. W szczególności większe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści obserwuje się u pacjentów z dłuższym okresem wolnym od leczenia immunoterapią.

#### Międzybłoniak opłucnej

- Proponowane nowe zapisy odnoszące się do leczenia międzybłoniaka opłucnej przez maksymalnie 2 lata są zgodne z zapisami odnalezionych wytycznych klinicznych (ESMO 2022, NCCN 2026 MPM i PTOK 2025) oraz badaniem klinicznym. Proponowana zmiana dotycząca ograniczenia czasu leczenia międzybłoniaka opłucnej jest zgodna z zapisami ChPL Opdivo (niwolumab) i ChPL Yervoy (ipilimumab). W powyżej wskazanych dokumentach określono, iż leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

## 2. Ocena zasadności stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie w leczeniu NDRP typu NOS (ang. *Not Otherwise Specified* – niedrobnokomórkowy rak płuca nieokreślony) w stadium uogólnienia

- Rozpoznanie NDRP typu NOS nie stanowi odrębnej jednostki biologicznej, lecz kategorię diagnostyczną stosowaną w sytuacji braku możliwości jednoznacznej klasyfikacji histologicznej, najczęściej z powodu ograniczeń materiałowych lub niejednoznacznego obrazu morfologicznego.
- Z analizowanych wytycznych praktyki klinicznej wynika, że postępowanie terapeutyczne u tych chorych powinno być oparte przede wszystkim na obecności zaburzeń molekularnych, ekspresji PD-L1 oraz czynnikach klinicznych, przy jednoczesnym dążeniu do możliwie pełnej diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej. W tym kontekście zasadne wydaje się dopuszczenie kwalifikacji chorych z rozpoznaniem NOS do tych schematów, których kryteria opierają się na biomarkerach lub obecności określonych zmian molekularnych, a nie na ścisłym rozróżnieniu podtypów histologicznych. Jednocześnie większej ostrożności wymagają technologie powiązane z zastosowaniem pemetreksedu lub odnoszące się wprost do histologii płaskonabłonkowej albo niepłaskonabłonkowej, ponieważ zarówno wytyczne, jak i wskazania rejestracyjne części schematów nadal odwołują się do takiego podziału.
- Wskazania rejestracyjne analizowanych immunoterapii i terapii celowanych nie odnoszą się wprost do braku możliwości leczenia pacjentów z NDRP typu NOS.
- Badania rejestracyjne analizowanych schematów terapeutycznych na ogół nie obejmowały odrębnie populacji chorych z NDRP typu NOS albo udział tej populacji był marginalny, a zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu doniesienia naukowe są mocno ograniczone – pochodzą głównie z analiz retrospektywnych (Hirano 2026, Miyashita 2021) i nie pozwalają na formułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności poszczególnych schematów w tej populacji.

W świetle powyższego można wskazać, że proponowane rozszerzenie może mieć częściowo charakter porządkujący z perspektywy formalnej, jednak dostępne dowody nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie zasadności takiego rozwiązania we wszystkich analizowanych schematach.

Należy jednocześnie mieć na uwadze, że rozszerzenie populacji kwalifikowanej do leczenia o chorych z rozpoznaniem NDRP typu NOS może potencjalnie wiązać się ze zwiększeniem liczby pacjentów otrzymujących chemioterapię stosowaną w skojarzeniu z immunoterapią lub leczeniem ukierunkowanym molekularnie, w tym w szczególności schematy zawierające pemetreksed lub paklitaksel. Z perspektywy spójności zapisów refundacyjnych zasadne wydaje się rozważenie odpowiedniego dostosowania załącznika C.49 dla pemetreksedu poprzez uwzględnienie nazwy rozpoznania – *niedrobnokomórkowy rak płuca typu NOS*, natomiast w przypadku paklitakselu analogiczna zmiana nie wydaje się konieczna, ponieważ zakres refundacyjny opiera się na ogólnym odwołaniu do kodu ICD-10 C34.

## 3. Pozostałe zmiany

- W niektórych fragmentach proponowanego programu lekowego występują odniesienia do 8. wersji klasyfikacji TNM (np. „cecha R0 wg 8. wersji klasyfikacji TNM”). Należy rozważyć ujednolicenie zapisów w całym dokumencie oraz jednoznaczne wskazanie obowiązującej wersji klasyfikacji TNM.
- W zakresie rozszerzenia refundacji dla ozymertynibu oraz alektynibu do typów histologicznych raka wielkokomórkowego oraz NDRP bez określonego podtypu (NOS), rozszerzenie jest spójne z wynikami badań klinicznych, obowiązującymi wytycznymi oraz zapisami ChPL. Uwzględnienie rzadziej występujących podtypów, takich jak rak wielkokomórkowy czy NOS, pozostaje uzasadnione w przypadkach potwierdzenia właściwych zmian genetycznych.
- W przypadku schematów z cemiplimabem zmiana polegająca na rozdzieleniu terapii według typu histologicznego nowotworu została oceniona jako zasadna i zgodna z wytycznymi PTOK, ESMO oraz NCCN, w których pemetreksed rekomendowany jest wyłącznie w NDRP niepłaskonabłonkowym.
- W zakresie leczenia ukierunkowanego molekularnie inhibitorami BRAF/MEK wskazano, że proponowany zapis dotyczący wcześniejszej terapii pozostaje niejednoznaczny, szczególnie w odniesieniu do określenia „monoterapia”; wytyczne NCCN traktują inhibitory BRAF/MEK jako preferowaną opcję leczenia u chorych z mutacją BRAF V600E i dopuszczają wdrożenie terapii celowanej również w trakcie prowadzonego leczenia systemowego.

- Usunięcie zapisów umożliwiających kontynuację leczenia w przypadku oligoprogresji lub pojawienia się nowych zmian budzi wątpliwości we wskazaniu międzybłoniak opłucnej, gdyż nie w pełni odzwierciedla zapisy ChPL oraz dostępne dane kliniczne. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem dopuszcza kontynuację leczenia u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, mimo wczesnych cech progresji, do czasu jej potwierdzenia, uwzględniając możliwość występowania atypowych odpowiedzi. Zaś w badaniu CheckMate 743 przewidziano możliwość kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji, o ile pacjent pozostawał w stabilnym stanie klinicznym i według oceny badacza nadal odnosił korzyść terapeutyczną.
- Wprowadzenie ograniczenia leczenia docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem do maksymalnie 6 cykli nie znajduje uzasadnienia w zapisach ChPL, badaniach klinicznych oraz wytycznych klinicznych. W związku z powyższym proponuje się usunięcie powyższego ograniczenia.
- Część zmian miała charakter porządkujący, ujednolicający zapisy. Zmiany zostały uznane za zasadne, w niektórych przypadkach zaproponowano doprecyzowanie zapisów.

### Skutki finansowe

Roczny koszt terapii jednego pacjenta ocenianymi interwencjami, w zależności od wybranego schematu, wynosi od ok. [REDAKTOWANO] (alektynib w monoterapii) [REDAKTOWANO] (tislelizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny).

W odniesieniu do ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii do maksymalnie 2 lat ekspert wskazał, że aktualnie populacja stosująca leczenie powyżej 2 lat wynosi ok. 24% leczonych w ramach PL B.6 w przypadku NDRP i około 8% leczonych w PL B.6 w przypadku międzybłoniaka opłucnej. Wprowadzenie tej zmiany przyczyni się do zmniejszenia wydatków związanych z funkcjonowaniem PL. Brak jest danych umożliwiających w wiarygodny sposób oszacowanie oszczędności – brak możliwości wydzielenia populacji stosującej poszczególne terapie w ramach pierwszej linii leczenia, brak danych o średnim czasie leczenia powyżej 2 lat, brak danych odnośnie do potencjalnej konieczności powrotu do terapii (odsetek pacjentów i czas do ponownej terapii). W związku z powyższym odstąpiono od szacowania wysokości potencjalnych oszczędności.

Na podstawie opinii eksperta (prof. Maciej Krzakowski) można przyjąć, że wprowadzenie zmian polegających na możliwości leczenia pacjentów z NDRP typu NOS wiązać się może ze wzrostem liczebności populacji docelowej leczonej poszczególnymi substancjami o ok. 10% („Niedrobnokomórkowy rak płuca NOS jest obecnie rozpoznawany u około 15% chorych, przy czym spośród wymienionych chorych nie w każdym przypadku może być rozważane stosowanie omawianych metod leczenia (np. immunoterapia z chemioterapią i inne opcje terapeutyczne). Uważam, że realnie populacja zwiększy się o około 10%.”). Należy jednak zauważyć, że w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego pacjenci z rozpoznaniem NDRP typu NOS mają dostęp do szeregu terapii, zatem wprowadzenie możliwości stosowania wskazanych terapii u pacjentów z NDRP typu NOS nie wpłynie w znaczący sposób na zwiększenie liczebności populacji leczonej w PL B.6. Ze względu na różnice w kosztach poszczególnych terapii możliwa jest zmiana wydatków na leczenie tej grupy pacjentów. Ze względu na brak danych i niepewności związane z udziałami poszczególnych terapii i ewentualnych zmian w rynku, w związku z poszerzeniem wachlarza dostępnych opcji, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie skutków finansowych.

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT  
i znak pisma zlecającego

08.05.2026 r.  
PLR2.4504.130.2026.DG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie materiałów analitycznych dotyczących zasadności wprowadzenia zmian treści programu lekowego B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45).

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- pembrolizumab w monoterapii;
- atezolizumab w monoterapii;
- cemiplimab w monoterapii;
- pembrolizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny);
- pembrolizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną);
- cemiplimab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny);
- cemiplimab w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny;
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny);
- durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
- tislelizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny);
- tislelizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną);
- ozymertynib (w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i pemetreksedem);
- alektynib w monoterapii;
- ozymertynib w monoterapii;
- sotorasib w monoterapii;
- enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem.
- nintedanib w skojarzeniu z docetakselem

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Leczenie raka płuc i międzybłoniaka opłucnej zgodnie z zapisami programu B.6. „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)”

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) pismem znak PLR2.4504.130.2026.DG z dnia 06.05.2026 r. (data wpływu do AOTMiT 8.05.2026 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących kompleksowych zmian treści programu lekowego B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45) – załącznik B.6.

W zleceniu MZ zwrócono się z prośbą o ocenę:

1. zasadności podawania immunoterapii w stadium uogólnienia niedrobnokomórkowego raka płuca po 2 latach leczenia (z możliwością warunkowego powrotu do terapii) oraz po 2 latach leczenia immunoterapią w międzybłoniaka opłucnej (bez możliwości powrotu;
2. dodania możliwości stosowania immunoterapii u pacjentów w stadium uogólnienia w leczeniu NDRP typu NOS (ang. Not Otherwise Specified – niedrobnokomórkowy rak płuca nieokreślony) w leczeniu pierwszej linii:
  - pembrolizumabem lub atezolizumabem lub cemiplimabem w monoterapii,
  - pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
  - tislelizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
  - cemiplimabem w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny,
  - cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,oraz wtórnej do powyższych zmian modyfikacji załącznika chemioterapii C.49<sup>1</sup> PEMETREKSED (umożliwienie leczenia pemetreksedem pacjentów z rozpoznaniem NDRP typu NOS);
3. dodania możliwości stosowania ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią oraz sotorasibu u pacjentów z NDRP typu NOS w stadium uogólnienia

oraz ewentualnych, innych zmian wprowadzonych do programu i uznanych za istotne.

Do zlecenia dołączono proponowane, zaktualizowane zapisy programu lekowego B.6. Dodatkowo, przekazano również korespondencję z Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Maciejem Krzakowskim.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono komentarz analityków do zmian w programie lekowym wskazanych w piśmie zlecającym, zaznaczonych w projekcie programu lekowego oraz zidentyfikowanych przez analityków Agencji, a proponowane zmiany zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami klinicznymi i treścią ChPL.

Przedstawiono również dane dotyczące kosztów terapii oraz odniesiono się do potencjalnego wpływu proponowanych zmian na wydatki płatnika publicznego.

### 2.2. Opis zmian w programie lekowym B.6 i katalogu chemioterapii

Propozycja programu lekowego stanowi kompleksową przebudowę zapisów programu. Obecnie ramach programu lekowego zaproponowano wyodrębnienie modułów:

- I. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (NDRP):
  - A. Leczenie w stadiach resekcyjnych;

---

<sup>1</sup> W zleceniu MZ podano błędny numer załącznika do katalogu chemioterapii – było C.46 – powinno być C.49 – korekta dokonana przez analityków Agencji

- B. Leczenie w stadium miejscowego zaawansowania;
- C. Leczenie w stadium uogólnienia – immunoterapia;
- D. Leczenie w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie;
- II. LECZENIE DROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (DRP):
- III. LECZENIE MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ.

Zgodnie z pismem MZ ocena dotyczy następujących kwestii:

1. Zasadności podawania immunoterapii w stadium uogólnienia niedrobnokomórkowego raka płuca po 2 latach leczenia (z możliwością warunkowego powrotu do terapii) oraz po 2 latach leczenia immunoterapią w międzybłoniaka opłucnej (bez możliwości powrotu);
2. Dodania możliwości stosowania immunoterapii u pacjentów w stadium uogólnienia w leczeniu NDRP typu NOS (ang. Not Otherwise Specified – nie drobnokomórkowy rak płuca nieokreślony) w leczeniu pierwszej linii:
  - pembrolizumabem lub atezolizumabem lub cemiplimabem w monoterapii,
  - pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny,
  - tislelizumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny,
  - cemiplimabem w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny,
  - cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny,oraz wtórnej do powyższych zmian modyfikacji załącznika chemioterapii C.49 PEMETREKSED (umożliwienie leczenia pemetreksesem pacjentów z rozpoznaniem NDRP typu NOS).
3. Dodania możliwości stosowania ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią oraz sotorasibu u pacjentów z NDRP typu NOS w stadium uogólnienia.

Zgodnie z załączonym projektem programu lekowego dodatkowo proponowane zmiany obejmują m.in.:

4. W monitorowaniu leczenia dodano informacje o ewentualnym uzupełnianiu danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych o dane z zakresu kryteriów kwalifikowania chorych (histologiczny typ raka płuca, ekspresja PD-L1, stan genów).
5. Zmianę zapisów w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia z: „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.” Na: „Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, leczeni dotychczas lekiem dostępnym w programie w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy określony w programie maksymalny czas leczenia w programie.”
6. W kryteriach włączenia m.in. do terapii atezolizumabem, alektynibem zmianę zapisów w zakresie możliwości włączenia pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB według 9. wersji klasyfikacji TNM – wcześniej stopień zaawansowania obejmował stopień IIIA według 8. wersji klasyfikacji TNM.
7. W kryteriach włączenia dla alektynibu stosowanego w leczeniu radykalnym w proponowanych zmianach usunięcie zapisu dotyczącego braku wcześniejszego leczenia chemioterapią lub radioterapią.
8. W kryteriach włączenia dla alektynibu stosowanego w leczeniu radykalnym w proponowanych zmianach dodanie rozpoznania obejmującego raka wielkomórkowego.
9. Rozdzielenie zapisów dotyczących cemiplimabu stosowanego w skojarzeniu – w obowiązującym programie zapisy są połączone – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  – cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny.

10. W przypadku terapii atezolizumabem w monoterapii (leczenie pierwszej linii przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny) zastąpienie zapisu kryteriów kwalifikacji: „nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym” zapisem: „nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (resekcja lub radioterapia);”
11. W części B w badaniach wymaganych w ramach programu do leczenia w stadium miejscowego zaawansowania dodanie zapisu: obrazowanie (MR lub TK) OUN oraz tomografię komputerową klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w odniesieniu do wszystkich terapii (przyp. analityka: durwalumabem i ozymertynibem). Wcześniej wymóg przeprowadzania badań obrazowych dla tych terapii obejmował: brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii).
12. Usunięcie zapisów dotyczących kontynuowania leczenia w przypadku wystąpienia oligoprogresji w trakcie leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej.
13. W części D w odniesieniu do terapii inhibitorami kinaz BRAF/MEK – enkorafenib, binimetynib w zakresie możliwości stosowania monoterapii dodanie przeciwwskazania do chemioterapii opartej na pochodnych platyny niezależnie od wieku.
14. W części D w odniesieniu do dawkowania i sposobu podawania leków w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie – dodanie zapisu, że w przypadku stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem – stosowanie docetakselu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie 6 cykli.

Projekt programu uwzględnia ponadto możliwość ponownego zastosowania immunoterapii po uprzednim zastosowaniu immunoterapii jako elementu radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, leczenie lub immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii). Powyższe zagadnienie, ze względu na zastosowanie immunoterapii we wskazaniu pozarejestracyjnym, zostało ujęte w odrębnym opracowaniu nr OTLI.4121.2.2026, które należy traktować jako element niniejszej analizy.

Dodatkowo zaproponowano dodanie zapisu dotyczącego możliwości zastosowania immunochemioterapii w drugiej linii leczenia u pacjentów z mutacją V600E w genie BRAF, po progresji choroby po leczeniu enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem. Uwzględnienie powyższego zapisu wiązałoby się z koniecznością opracowania odrębnej analizy dla interwencji stosowanych poza aktualnie zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*), co wykracza poza zakres przekazanego zlecenia. Tym samym w porozumieniu z MZ odstąpiono od oceny zasadności wprowadzenia powyższej zmiany.

Opis projektu programu lekowego oraz załącznik C49 do katalogu chemioterapii zamieszczono w Załącznikach 7.2 oraz 7.3.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Rak płuca

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Rak płuca to nowotwór pochodzący z komórek nabłonkowych wyścielających drogi oddechowe. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków raka płuca. Główną metodą leczenia NDRP we wczesnych stadiach nowotworu jest resekcja mięszu płucnego (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIA), ale do zabiegu kwalifikuje się jedynie około 15–20% ogółu chorych.

Odsetek 5-letnich przeżyć ogółem w przypadku NDRP wynosi 15-20%, a po doszczętnej resekcji – 55%.

Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w 2023 r. wyniosła ponad 21 tys., a liczba zgonów ponad 22 tys.

Rak płuca (ICD-10: C34) to nowotwór pochodzący z komórek nabłonkowych wyścielających drogi oddechowe. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych

Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyścielających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych.

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

W płucach może się rozwinąć kilkadziesiąt różnych typów nowotworów złośliwych, różniących się budową mikroskopową, przyczyną rozwoju, lokalizacją czy rokowaniem. Najprostszy podział wyróżnia trzy grupy:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP), który stanowi ok. 80% przypadków zachorowań
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuc
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia wyróżnić można następujące podtypy NDRP:

- gruczolowy (około 40% przypadków) – najczęściej występuje w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc), w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- płaskonabłonkowy (około 30% przypadków) – bardzo silnie związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo), często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym;
- wielkokomórkowy – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

Klasyfikacja WHO nowotworów klatki piersiowej (5. edycja, 2021) wskazuje, że rozpoznanie raka płuca opiera się w pierwszej kolejności na cechach morfologicznych, a następnie jest uzupełniane o badania immunohistochemiczne oraz molekularne. Jednocześnie w klasyfikacji tej podkreślono znaczenie diagnostyki opartej na ograniczonym materiale, w tym małych próbkach tkankowych, co w praktyce klinicznej oznacza, że w przypadku niewystarczających danych morfologicznych i/lub immunohistochemicznych możliwe jest rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca bez dalszej subtypizacji (NDRP NOS), jako rozpoznania stosowanego w sytuacji ograniczonej możliwości pełnej klasyfikacji histologicznej.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> [2021 WHO Classification of Lung Cancer: Molecular Biology Research and Radiologic-Pathologic Correlation](#)

Główną metodą leczenia NDRP we wczesnych stadiach nowotworu jest resekcja miąższu płucnego (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIA), ale do zabiegu kwalifikuje się jedynie około 15–20% ogółu chorych. Odsetek 5-letnich przeżyć ogółem w przypadku NDRP wynosi 15-20%, a po doszczętnej resekcji – 55%. Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w 2023 r. wyniosła ponad 21 tys., a liczba zgonów ponad 22 tys.

Źródła: AWA Opdivo 2026 (OTAD.423.2.8.2025), AWA Braftovi, Mektovi 2026 (OTAD.423.2.5.2025)

### **Międzybłoniak opłucnej**

Międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45) to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek znajdujących się na powierzchni błony wyściełającej opłucną. Na podstawie oceny mikroskopowej preparatów wyróżnia się trzy typy tego nowotworu: nabłonkowy (najczęstszy typ, ok. 55%), mieszany (ok. 30%) i mięsakowaty (ok. 15%). Międybłoniak opłucnej wykrywany jest najczęściej w stadium zaawansowania miejscowego i regionalnego.

Międzybłoniak opłucnej jest najczęściej występującym złośliwym nowotworem pierwotnym opłucnej. W 2023 r. odnotowano 315 zachorowań na międzybłoniaka opłucnej (mężczyźni: 206, kobiety: 109). Odnotowano 305 zgonów (mężczyźni: 206, kobiety: 99). Średni wiek zachorowania to ok. 60 lat, mężczyźni chorują 2–3 razy częściej.

Źródło: Raport nr WS.420.18.2024, <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>

## 4. Ocena zmian w programie lekowym

### 4.1. Ocena zasadności przerywania immunoterapii w stadium uogólnienia niedrobnokomórkowego raka płuca po 2 latach leczenia (z możliwością warunkowego powrotu do terapii) oraz przerywania terapii w przypadku międzybłoniaka opłucnej bez możliwości powrotu do terapii

W załączonym do zlecenia MZ projekcie programu lekowego B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45) zaproponowano przerywanie podawania immunoterapii w stadium uogólnienia niedrobnokomórkowego raka płuca po 2 latach leczenia (z możliwością warunkowego powrotu do terapii) oraz po 2 latach leczenia immunoterapią w międzybłoniaku opłucnej (bez możliwości powrotu). Proponowane zapisy zaprezentowano w tabeli poniżej:

**Tabela 1. Opis zmian w zakresie przerywania stosowania immunoterapii po 2 latach**

| Świadczeniobiorcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (NDRP)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>C. Leczenie w stadium uogólnienia – immunoterapia</b></p> <p>W ramach części C finansuje się</p> <p><u>leczenie pierwszej linii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pembrolizumabem w monoterapii;</li> <li>2) atezolizumabem w monoterapii;</li> <li>3) cemiplimabem w monoterapii;</li> <li>4) pembrolizumabem (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny);</li> <li>5) pembrolizumabem (w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną);</li> <li>6) cemiplimabem (w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny);</li> <li>7) niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny);</li> <li>8) durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny);</li> <li>9) tislelizumabem (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny);</li> <li>10) tislelizumabem (w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną);</li> </ol> <p><u>leczenie pierwszej linii przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11) atezolizumabem w monoterapii;</li> </ol> <p>(..)</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>(...)</p> <p>Do leczenia zakwalifikowani mogą być wyłącznie chorzy, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia z powodu choroby zaawansowanej. Wyjątek mogą stanowić chorzy, którzy:</p> <p>(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– otrzymali immunoterapię z powodu zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca, zakończono leczenie po 2 latach i nie potwierdzono progresji choroby do czasu zakończenia leczenia oraz stwierdzono progresję choroby po upływie nie mniej niż 6 miesięcy od ostatniej dawki immunoterapii i nie występują kliniczne przeciwwskazania do stosowania immunoterapii.</li> </ul> <p>(...)</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>(...)</p> <p>Określenie maksymalnego czasu leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w chorobie zaawansowanej jest prowadzone przez maksymalnie 2 lata podczas pierwszej linii leczenia (leczenie drugiej linii – do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności).</li> </ol> |
| <b>III. LECZENIE MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Świadczeniobiorcy

W ramach modułu III finansuje się

leczenie pierwszej linii:

1) niwolumabem w skojarzeniu z ipilumabem  
międzybłoniaka opłucnej, zgodnie z poniższymi kryteriami.

(...)

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Określenie maksymalnego czasu leczenia w programie:

1) stosowanie niwolumabu i ipilimumabu jest prowadzone przez maksymalnie 2 lata.

W zakresie czasu leczenia immunoterapią w 1. linii leczenia w stadium uogólnienia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) przez maksymalnie 2 lata, z możliwością warunkowego powrotu do terapii, przeprowadzono analizę wytycznych praktyki klinicznej (PTOK 2025, ESMO 2026, NCCN 5.2026), charakterystyk produktów leczniczych oraz badań rejestracyjnych leków stanowiących 1. linię leczenia w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34):

- pembrolizumab w monoterapii;
- atezolizumab w monoterapii;
- cemiplimab w monoterapii;
- pembrolizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny);
- pembrolizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną);
- cemiplimab (w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny);
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny);
- durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny);
- tislelizumab (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny);
- tislelizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną);

Analitycy Agencji przeprowadzili również przeszukiwanie baz informacji medycznej w celu identyfikacji badań dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa immunoterapii (ang. *immune checkpoint inhibitor*, ICI) ograniczonej do ok. 2 lat („2-year fixed”) względem kontynuacji leczenia powyżej 2 lat („continuous”) u dorosłych chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP.

Zgodnie z projektem PL, ponowne włączenie immunoterapii przewiduje się, jeżeli nie stwierdzono progresji choroby do czasu zakończenia 2-letniego okresu leczenia oraz stwierdzono progresję choroby po upływie nie mniej niż 6 miesięcy od ostatniej dawki immunoterapii i nie występują kliniczne przeciwwskazania do stosowania immunoterapii.

Natomiast w kwestii leczenia międzybłoniaka opłucnej, projekt określa, iż maksymalny czas leczenia niwolumabem i ipilimumabem w programie to 2 lata. Obecne zapisy programu B.6. wskazują, że leczenie jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.

### 4.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.05.2026 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych (PTOK 2025, ESMO 2025, NCCN 2026). Dodatkowo odnaleziono dwa dokumenty (ESMO 2022 i NCCN 2026 MPM), w których zawarto zalecenia dotyczące leczenia międzybłoniaka opłucnej.

**NDRP**

Odnalezione wytyczne NCCN 2026 i ESMO 2025 dla większości zarejestrowanych schematów leczenia zalecają, aby czas stosowania terapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI) ograniczyć do 2 lat, co jest zgodne z proponowanymi zapisami PL.

Przy czym, nie odnaleziono bezpośredniej informacji o możliwości ponownego stosowania immunoterapii (z powodu zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca u pacjentów, w przypadku których leczenie zakończono po 2 latach i nie potwierdzono progresji choroby do czasu zakończenia leczenia oraz stwierdzono progresję choroby po upływie niemniej niż 6 miesięcy od ostatniej dawki immunoterapii i nie występują kliniczne przeciwwskazania do stosowania immunoterapii. Jednakże w wytycznych ESMO 2025 wskazano na możliwość ponownego zastosowania immunoterapii anty-PD-(L)1 (ang. ICI re-challenge) u pacjentów z NDRP, w stadium przerzutowym, w przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych wcześniej (w stadium przerzutowym) chemioterapią ± immunoterapią, uzyskujących istotną korzyść kliniczną z ICI w I linii (przerwane leczenie ICI w I-linii nie wynikało z progresji choroby lub ciężkiej toksyczności terapii).

Nie odnaleziono w wytycznych danych na temat czasu właściwego dla kwalifikacji do re-indukcji I-linii. Należy zaznaczyć, że z proponowanego zapisu nie wynika jednoznacznie, czy stwierdzenie progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia dwuletniej terapii ICI odnosi się do nawrotu choroby i wznowienia terapii czy też progresji, która byłaby wskazaniem do II linii leczenia.

Najważniejsze informacje dotyczące czasu stosowania ICI zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla NDRP**

| Organizacja, rok (kraj/region)                                                              | Opis zaleceń klinicznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PTOK 2025</b><br><b>Polskie Towarzystwo</b><br><b>Onkologiczne</b><br><b>Polska</b>      | <b>Nowotwory klatki piersiowej</b><br>Brak odniesienia do możliwości ponownego zastosowania immunoterapii po zastosowaniu immunoterapii jako I linii leczenia w chorobie przerzutowej (immunoterapia lub immunochemioterapia).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>ESMO 2025</b><br><b>European Society for</b><br><b>Medical Oncology</b><br><b>Europa</b> | <b>Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. ESMO Living Guidelines, v 1.2 January 2025</b><br><b><u>Leczenie pierwszej linii u chorych z PS 0–1 i ekspresją PD-L1 guza ≥50% oraz bez przeciwwskazań do ICI</u></b><br><b>Czas trwania leczenia ICI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie powinno być indywidualizowane w zależności od skuteczności i tolerancji [IV, A].</li> <li>Dla większości zarejestrowanych schematów leczenia, czas stosowania <u>terapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI) był ograniczony do 2 lat, w związku z tym leczenie tymi lekami można zakończyć po 2 latach</u> [I, A].</li> <li>Ze względu na ryzyko toksyczności, szczególnie w przypadku schematu niwolumab + ipilimumab zaleca się zakończenie leczenia podtrzymującego po 2 latach [I, A].</li> </ul> <b><u>Leczenie drugiej linii u pacjentów z PS 0–2 leczonych wcześniej ICI w pierwszej linii</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie drugiej linii powinno być oferowane pacjentom bez istotnych chorób współistniejących oraz z wydolnością ogólną (PS) 0–2. Rodzaj leczenia drugiej linii w dużej mierze zależy od terapii zastosowanej w pierwszej linii [I, A].</li> <li>ponowne zastosowanie immunoterapii anty-PD-(L)1 (ang. ICI re-challenge) u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym, w stadium przerzutowym można rozważyć, w przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych wcześniej (w stadium przerzutowym) chemioterapią ± immunoterapią, uzyskujących istotną korzyść kliniczną z leczenia (przerwane leczenie ICI w I linii nie wynikało z progresji choroby lub ciężkiej toksyczności terapii) [III, B].</li> <li>Jeżeli w pierwszej linii stosowano monoterapię ICI, należy odwołać się do zaleceń dotyczących leczenia pierwszej linii przerzutowego NDRP u pacjentów z przeciwwskazaniami do ICI. Jeśli w pierwszej linii stosowano chemioterapię w skojarzeniu z ICI, należy odwołać się do zaleceń dotyczących leczenia drugiej linii przerzutowego NDRP u pacjentów z przeciwwskazaniami do ICI [nie określono siły zaleceń].</li> </ul> <b><u>Poziom dowodów:</u></b><br>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region)                                                                                  | Opis zaleceń klinicznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                    | <p>II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność;</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p>A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie;</p> <p>B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie;</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie;</p> <p>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności i lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie;</p> <p>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</p> |
| <p><b>NCCN 2026 v. 5</b><br/><b>National</b><br/><b>Comprehensive</b><br/><b>Cancer Network</b><br/><b>USA</b></p> | <p><b><u>Zasady terapii systemowej w chorobie zaawansowanej lub przerzutowej</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kontynuacja leczenia podtrzymującego</b> oznacza stosowanie co najmniej jednego z leków podawanych w pierwszej linii leczenia, poza 4–6 cyklami, przy braku progresji choroby.</li> <li>• Pacjenci, którzy otrzymali immunoterapię w pierwszej linii leczenia, powinni otrzymywać leczenie podtrzymujące przez <b>2 lata</b>, jeśli ICI jest dobrze tolerowana*</li> </ul> <p>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A.</p> <p><u>Kategorie dowodów:</u> 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>                |

\*zalecenie dot. wszystkich schematów immunoterapii pierwszej linii zawartych w proponowanym PL za wyjątkiem tislelizumabu, który nie jest wymieniany przez NCCN wśród zalecanych opcji terapeutycznych

### Międzybłoniak opłucnej

Proponowane nowe zapisy odnoszące się do leczenia międzybłoniaka opłucnej są zgodne z zapisami odnalezionych wytycznych klinicznych.

W wytycznych ESMO 2022, dotyczących leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej, zaleca się stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, podawanym w dawkach równoważnych przez maksymalnie 2 lata, jako opcję leczenia systemowego pierwszego rzutu, niezależnie od histologii lub statusu PD-L1 [I, A].

W rekomendacjach NCCN 2026 i PTOK 2025 nie odniesiono się wprost do czasu trwania leczenia, natomiast jako podstawy rekomendacji wskazano badanie rejestracyjne CheckMate 743, w którym niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem prowadził do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy.

Proponowane nowe zapisy odnoszące się do leczenia międzybłoniaka opłucnej przez maksymalnie 2 lata są zgodne z zapisami odnalezionych wytycznych klinicznych (ESMO 2022, NCCN 2026 MPM i PTOK 2025).

### 4.1.2. Informacje na podstawie ChPL

W niniejszym rozdziale zawarto wyniki oceny proponowanej zmiany dotyczącej przerywania podawania immunoterapii w stadium uogólnienia niedrobnokomórkowego raka płuca po 2 latach leczenia (z możliwością warunkowego powrotu do terapii) oraz po 2 latach leczenia immunoterapią w międzybłoniaku opłucnej (bez możliwości powrotu) na podstawie ChPL substancji czynnych dostępnych w programie: Keytruda (pembrolizumab); Tecentriq (atezolizumab); Libtayo (cemipilimab); Opdivo (niwolumab); Imfinzi (durwalumab); Tevimbra (tislelizumab) i Yervoy (ipilimumab).

#### NDRP

Szczegóły dotyczące NDRP przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Ocena proponowanych zmian dot. czasu trwania leczenia na podstawie odpowiednich ChPL**

| Oceniana interwencja                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                       | Treść odpowiednich ChPL dot. czasu leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pembrolizumab w monoterapii                                                                | rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii                                                                                                                          | Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (ora do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania).<br>Dla ocenianego wskazania nie podano maksymalnego czasu trwania leczenia.  |
| atezolizumab w monoterapii                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                       | Czas trwania leczenia: Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.                                                                                                                                                                                                                               |
| cemiplimab w monoterapii                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                       | Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.                                                                                                                                                                                                                                          |
| pembrolizumab (w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny)                           | rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny                                                                                                                                                   | 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).<br>Dla ocenianego wskazania nie podano maksymalnego czasu trwania leczenia. |
| pembrolizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną);                              | rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| cemiplimab (w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny)                       | rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ – cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny                                                                                          | Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.                                                                                                                                                                                                                                          |
| niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny)    | rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny                                                                                          | 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.                                                                                                                     |
| durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny) | rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny, rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny | Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| tislelizumab (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny)                   | rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny,                                                                                                                                                | Leczenie produktem Tevimbra należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.                                                                                                                                                                                                   |

Na podstawie odnalezionych informacji z odpowiednich Charakterystyk produktów leczniczych należy wskazać, iż zaproponowana zmiana jest w większości przypadków niezgodna z ChPL ocenianych produktów leczniczych. Zgodnie ze wskazanymi dokumentami leczenie należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Jedynie w przypadku terapii za pomocą niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny) zawarto zapisy ograniczające leczenie do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

W analizowanych dokumentach nie odniesiono się do możliwości warunkowego powrotu do terapii po 2 latach leczenia ocenianymi technologiami medycznymi.

### Międzybłoniak opłucnej

Proponowana zmiana dotycząca ograniczenia czasu leczenia międzybłoniaka opłucnej jest zgodna z zapisami ChPL Opdivo (niwolumab) i ChPL Yervoy (ipilimumab). W powyżej wskazanych dokumentach określono, iż leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

### 4.1.3. Opinia eksperta

Uwzględniono opinię jednego Eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Zgodnie z przekazaną opinią:

*Uzasadnieniem dla kończenia leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym jest:*

- *fakt, że w większości kluczowych badań klinicznych (np. KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, CheckMate 017, CheckMate 057, CheckMate 227) immunoterapię prowadzono przez 2 lata;*
- *fakt, że długoletnie analizy niemal wszystkich badań klinicznych wykazały utrzymywanie się odpowiedzi u większości chorych, którzy zakończyli leczenie po okresie 2-letnim;*
- *fakt, że nie została jednoznacznie udowodniona przewaga immunoterapii kontynuowanej po upływie 2-letniego stosowania [Sun i wsp. JAMA Oncol 2023; 9: e225836];*
- *fakt, że w większości krajów Unii Europejskiej praktyka kliniczna zakłada 2-letnie stosowanie immunoterapii w przedmiotowym wskazaniu.*

*Bardzo podobny mechanizm działania wszystkich inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab samodzielnie lub z ipilimumabem, atezolizumab, cemiplimab, durwalumab z tremelimumabem, tislelizumab) uzasadnia ujednolicenie długości stosowania wymienionych leków u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym do okresu 2-letniego.*

*Odmienne charakterystyka międzybłoniaka opłucnej i wyniki badania CheckMate 763 nie uzasadniają ograniczenia stosowania immunoterapii (niwolumab z ipilimumabem) do okresu 2-letniego, ponieważ jedynie nieliczni chorzy mają stosowaną immunoterapię przez 2 lata (8% chorych ukończyło w cytowanym badaniu 2 lata leczenia) w porównaniu do chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (w Polsce 24% chorych otrzymuje immunoterapię dłużej niż 2 lata podczas leczenia w programie B.6.).*

### 4.1.4. Wskazanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przeszukiwanie baz informacji medycznej w celu identyfikacji:

- badań rejestracyjnych leków stanowiących 1. linię leczenia w stadium uogólnienia NDRP zgodnie z programem lekowym: B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz
- badań dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa immunoterapii (ang. *immune checkpoint inhibitor*, ICI) ograniczonej do ok. 2 lat („2-year fixed”) względem kontynuacji leczenia powyżej 2 lat („continuous”) u dorosłych chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (ang. *advanced or metastatic non-small cell lung cancer*, amNSCLC);
- badań dotyczących ponownego stosowania immunoterapii z powodu zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca u pacjentów, w przypadku których leczenie zakończono po 2 latach i nie potwierdzono progresji choroby do czasu zakończenia leczenia oraz stwierdzono progresję choroby po upływie niemniej niż 6 miesięcy od ostatniej dawki immunoterapii i nie występują kliniczne przeciwwskazania do stosowania immunoterapii.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.05.2026 r. w bazie medycznej MEDLINE (via Pubmed). Strategię wyszukiwania zamieszczono w Załączniku 7.1.

#### 4.1.4.1. Dane z badań rejestracyjnych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań rejestracyjnych dla analizowanych terapii z uwzględnieniem informacji nt. czasu leczenia oraz możliwości warunkowego powrotu do immunoterapii, zgodnie z założeniami protokołów badań.

Tabela 4. Charakterystyka badań rejestracyjnych

| Badanie/Źródło | Metodyka                                                                                          | Populacja                                                                                      | Czas leczenia                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Możliwość ponownego leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                                                                   |                                                                                                | Protokół badania                                                                                                                                                                                                                  | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Protokół badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Wyniki                                                                                                                                                                                                 |
| KEYNOTE-024    | RCT, otwarte, III fazy Pembrolizumab (PEM) mono. vs chemioterapia oparta na platynie (chem.plat.) | 1. linia mNSCLC, PD-L1 TPS $\geq$ 50%, bez EGFR/ALK                                            | PEM 200 mg co 3 tyg. <b>maksymalnie przez 35 cykli</b> co <u>odpowiada ok. 2 latom</u> .                                                                                                                                          | Analiza 5-letnia:<br>39/154 ( <b>25,3%</b> ) pacjentów ukończyło 35 cykli, z czego w 5 letnim okresie obserwacji:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>32/39 (82%) – przeżycie;</li> <li>18/39 (46,2%) – <u>przeżycie wolne od progresji i kolejnych linii leczenia po zakończeniu PEM</u>;</li> </ul> | Przewidziano możliwość ponownego wdrożenia PEM (do 17 cykli) po progresji u pacjentów, u których progresja wystąpiła po zakończeniu 35 cykli leczenia PEM lub po osiągnięciu potwierdzonej CR po co najmniej 6 miesiącach leczenia i dodatkowych dwóch cyklach leczenia PEM po osiągnięciu CR, a terapia przeciwnowotworowa nie była podawana od ostatniej dawki PEM i spełnione były kryteria kwalifikacyjne określone w protokole. | 12/39 (30,8%) pacjentów, którzy ukończyli 35 cykli PEM otrzymało drugi kurs PEM po progresji;<br>4 Ptc. Uzyskało częściową odpowiedź na leczenie (PR)<br>6 Ptc. Stabilizacja choroby (SD)              |
| KEYNOTE-042    | PEM mono. vs chem.plat.                                                                           | 1. linia miejscowo zaawansowany lub mNSCLC;<br>PD-L1 TPS $\geq$ 1%, bez EGFR/ALK               | PEM 200 mg co 3 tyg. <b>maksymalnie przez 35 cykli</b> co <u>odpowiada ok. 2 latom</u> .<br>W analizie 5-letniej wyodrębniono wyniki dla pacjentów po ukończeniu 35 cykli oraz pacjentów leczonych ponownie („second-course PEM”) | Analiza 5-letnia:<br>102/637 (16%) pacjentów ukończyło 35 cykli,<br><i>Estimated OS rate</i> 61,8% 4 lata po zakończeniu leczenia PEM;                                                                                                                                                                      | Przewidziano możliwość ponownego wdrożenia PEM (do 17 cykli) po progresji u pacjentów, którzy przerwali początkowe leczenie po potwierdzeniu całkowitej remisji lub ukończyli 35 cykli PEM w fazie SD lub lepszej i nie otrzymali żadnego leczenia przeciwnowotworowego od ostatniej dawki PEM.                                                                                                                                      | 33/102 (32,4%) pacjentów, którzy ukończyli 35 cykli PEM otrzymało drugi kurs PEM po progresji;<br>5 Ptc. – częściowa odpowiedź na leczenie (PR)<br>20 Ptc. Stabilizacja choroby (SD)<br>CR- 0<br>PD- 5 |
| KEYNOTE-189    | RCT, DB, fazy III, PEM + pemetreksed + chem.plat. vs PLB+ pemetreksed + chem.plat.                | 1. linia, mNSCLC o histologii niepłaskonablonkowej bez EGFR/ALK niezależnie od ekspresji PD-L1 | PEM 200 mg co 3 tyg. <b>maksymalnie przez 35 cykli</b> ( <u>ok. 2 lata</u> ).                                                                                                                                                     | Analiza 5-letnia:<br>57/410 (13,9%) pacjentów ukończyło 35 cykli, z czego:<br><ul style="list-style-type: none"> <li><i>Estimated 3-years OS rate</i> 85,6%</li> </ul>                                                                                                                                      | Przewidziano możliwość ponownego wdrożenia PEM mono. (do 17 cykli) po progresji u pacjentów, którzy ukończyli 35 cykli leczenia PEM z najlepszą ogólną odpowiedzią na chorobę stabilną lub lepszą, lub po osiągnięciu potwierdzonej przez badacza całkowitej odpowiedzi (CR) po otrzymaniu 8 cykli PEM i 2 cykli po pierwszej ocenie CR.                                                                                             | bd                                                                                                                                                                                                     |

| Badanie/Źródło | Metodyka                                                                                                                                   | Populacja                                                         | Czas leczenia                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                     | Możliwość ponownego leczenia                                                                                           |        |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                |                                                                                                                                            |                                                                   | Protokół badania                                                                           | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                              | Protokół badania                                                                                                       | Wyniki |
| KEYNOTE-407    | RCT, DB, fazy III, PEM + karboplatyna+paklitaksel/nab-paklitaksel vs PLB+ chemioterapia                                                    | 1. linia, przerzutowy non-sqNSCLC, niezależnie od ekspresji PD-L1 | PEM 200 mg co 3 tyg. <b>maksymalnie przez 35 cykli (ok. 2 lata).</b>                       | 55/278 (19,8%) pacjentów ukończyło 35 cykli;<br>ORR po zakończeniu leczenia PEM: 90,9% Ptc.<br>CR – 16,4%<br>PR – 74,5%<br>SD – 9,1%<br>3 letni OS po ukończeniu 35 cykli PEM: 38/55 Ptc. (69,5%%)<br>3 letni PFS po ukończeniu 35 cykli PEM: 58,4% | Przewidziano możliwość ponownego wdrożenia PEM po progresji u pacjentów, którzy wcześniej ukończyli 35 cykli leczenia. | bd     |
| CheckMate 227  | RCT, otwarte. fazy III; CheckMate-227: RCT, fazy III; Nibolumab (NIV) 3 mg/kg co 2 tyg. + ipilimumab (IPI) 1 mg/kg co 6 tyg. vs chem.plat. | 1.linia mNSCLC; bez mutacji EGFR/ALK                              | Immunoterapia do progresji, nieakceptowalnej toksyczności <b>lub maksymalnie do 2 lat.</b> | Analiza 5-letnia:<br>PD-L1 ≥ 1%<br>133/583 (22,8%) Ptc., którzy ukończyli 2 lata immunoterapii                                                                                                                                                      | bd                                                                                                                     | bd     |
| CheckMate-9LA  | RCT, fazy III; NIV+IPI+2 cykle chem.plat. vs 4 cykle chem.plat..                                                                           | 1.linia mNSCLC; bez mutacji EGFR/ALK                              | Immunoterapia do progresji, nieakceptowalnej toksyczności <b>lub maksymalnie do 2 lat.</b> | 32/361 (8,9%) Ptc., którzy ukończyli 2 lata immunoterapii                                                                                                                                                                                           | bd                                                                                                                     | bd     |

| Badanie/Źródło | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                      | Populacja                                                                | Czas leczenia                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Możliwość ponownego leczenia                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                          | Protokół badania                                                                                                                                    | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Protokół badania                                                                                                                                                                                                                           | Wyniki                                                                                                |
| EMPOWER-Lung 1 | RCT, otwarte, fazy III;; cemiplimab mono.(CEM) 350 mg co 3 tyg. vs chem.plat.                                                                                                                                                                 | 1. linia zaawansowanego NSCLC, PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ; bez EGFR/ALK/ROS1 | Leczenie CEM prowadzone do progresji/nietolerancji lub <b>maksymalnie do 108 tygodni (ok. 2 lata)</b>                                               | Mediana czasu ekspozycji na leczenie CEM (tyg.): 36 (0,3: 136)<br>- 36 tyg. odpowiada ok. 8,3 mies.<br>Mediana czasu do progresji (mies.) PD-L1 $\geq 50\%$ :<br>CEM – 8,2<br>18 mies. PFS: 99/357 (27,8%; 95%CI: 19,4, 36,7)<br>24 mies. PFS – ok. 22-23%<br>Ptc.(na podstawie analizy krzywych Kaplana-Meiera <sup>3</sup> ) | Przewidziano możliwość kontynuacji leczenia CEM po progresji z dodaniem chemioterapii opartej na związkach platyny (4 cykle) – <u>model nie odpowiada ponownemu wdrożeniu leczenia po wcześniejszym planowym zakończeniu immunoterapii</u> | 64/357 (17,9%) pacjentów kontynuowało leczenie CEM+chemioterapia po progresji w trakcie leczenia CEM; |
| EMPOWER-Lung 3 | RCT, DB, fazy III; CEM 350 mg co 3 tyg. + chem.plat. vs chem.plat. co 3 tyg. vs chem.plat.                                                                                                                                                    | 1. linia zaawansowanego NSCLC bez EGFR/ALK/ROS1 niezależnie od PD-L1     | Leczenie CEM prowadzone do progresji/nietolerancji lub <b>maksymalnie do 108 tygodni (ok. 2 lata)</b>                                               | Mediana czasu ekspozycji na leczenie CEM+chemio. (tyg.): 38,5 (0,1: 160)<br>- co odpowiada ok. 8,9 mies.                                                                                                                                                                                                                       | Przewidziano możliwość kontynuacji leczenia CEM po progresji wraz z dodaniem chemioterapii – <u>model nie odpowiada ponownemu wdrożeniu leczenia po wcześniejszym planowym zakończeniu immunoterapii</u>                                   |                                                                                                       |
| POSEIDON       | RCT, otwarte fazy III; durwalumab (DUR) +/- TREM+ chem.plat.vs vs chem.plat.<br>DUR faza indukcyjna: 1500 mg co 3 tyg.<br>DUR leczenie podtrzymujące: 1500 mg co 4 tyg.<br>TREM: 75 mg co 3 tyg. przez 4 cykle + dodatkowa 5. dawka w 16 tyg. | 1. linia mNSCLC bez EGFR/ALK                                             | TREM podawany jako ograniczony kurs (limit-course CTLA-4 strategy);<br>DUR kontynuowano jako leczenie podtrzymujące do progresji lub nietolerancji. | Bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Protokół badania nie zakładał ponownego wdrożenia DUR po zakończeniu leczenia.                                                                                                                                                             | bd                                                                                                    |
| IMpower110     | RCT, otwarte. fazy III; Atezolizumab (ATE) mono. 1200 mg co 3 tyg. vs chem.plat.                                                                                                                                                              | 1.linia mNSCLC; bez EGFR/ALK z wysoką ekspresją PD-L1                    | Leczenie do progresji /utrąty korzyści klinicznych lub nieakceptowalnej toksyczności                                                                | Nd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nd                                                                                                                                                                                                                                         | nd                                                                                                    |

<sup>3</sup> w publikacji brak raportowanego 24-miesięcznego odsetka PFS.

| Badanie/Źródło | Metodyka                                                                                                                                                                                           | Populacja                                                                        | Czas leczenia                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Możliwość ponownego leczenia                                                            |        |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                  | Protokół badania                                                                                                                                                                    | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Protokół badania                                                                        | Wyniki |
| RATIONALE-304  | RCT, otwarte, fazy III; tislelizumab (TIS) + pemetreksed + chem.plat. przez 4-6 cykli, następnie leczenie podtrzymujące TIS + pemetreksed vs pemetreksed + chem.plat. i podtrzymanie pemetreksedem | 1.linia miejscowo zaawansowany lub przerzutowy non-sqNSCLC; Bez mutacji EGFR/ALK | Leczenie TIS do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.<br>Protokół badania dopuszczał leczenie TIS ≥ 35 cykli (ponad 2 lata) – subpopulacja LTE ( <i>long-term exposure</i> ) | Analiza LTE<br>38/223 (17%) pacjentów ≥ 35 cykli; mediana 52,5 (zakres: 36-77);<br>ORR 100%<br>CR 10/38 (26,3%)<br>PR 28/38 (73,7%)<br>Mediana DOR nieosiągnięta<br>Mediana OS nieosiągnięta;<br>4-letni OS 89,3% (95%CI: 73,8: 95,8)<br><u>Brak nowych sygnałów bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących ≥35 cykli TIS.</u><br><u>Profil AEs zgodny ze znanym profilem immunoterapii; zbliżony w populacji LTE i populacji ogólnej</u> | Brak zaplanowanego i raportowanego ponownego leczenia TIS po zakończeniu immunoterapii. | nd     |
| RATIONALE-307  | RCT, otwarte, fazy III; TIS+paklitaksel + karboplatyna vs TIS + nab-paklitaksel + karboplatyna vs paklitaksel + karboplatyna.                                                                      | 1.linia zaawansowany sqNSCLC.                                                    | Leczenie TIS do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.<br>Populacja LTE ( <i>long-term exposure</i> )-pacjenci z ekspozycją na TIS ≥35 cykli.                                 | <b>Analiza LTE</b><br>42 (17,6%) Ptc. ≥35 cykli TIS<br>Mediana liczby cykli 58 (zakres 37–71).<br>ORR 100%, w tym CR 11 pacjentów i PR 31 pacjentów;<br>4-letni OS 97,5%.<br>W analizie długoterminowej nie obserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.                                                                                                                                                                                 | Brak zaplanowanego i raportowanego ponownego leczenia TIS po zakończeniu immunoterapii. | nd     |

Skróty: OS – *Overall survival*, przeżycie całkowite; PFS – *Progression-free survival*, przeżycie wolne od progresji choroby; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); LTE – *long-term exposure*, długoterminowa ekspozycja; RCT – *Randomized controlled trial*; RWE – real world evidence; DB – podwójnie zaślepienie (ang. *double blind*); PEM – pembrolizumab; NIV – nivolumab; IPI – ipilimumab; TIS – tislelizumab; CEM – cemiplimab; NSCLC- Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-small Cell Lung Cancer*); sqNSCLC – płaskonabłonkowy NSCLC (ang. *Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*); non-sqNSCLC – niepłaskonabłonkowy NSCLC; mNSCLC – przerzutowy NSCLC (ang. *Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*); nd – nie dotyczy; Ptc. – pacjenci

## Podsumowanie

Analiza badań stanowiących podstawę rejestracji immunoterapii w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP wskazuje, że strategia ograniczenia czasu leczenia immunoterapią do około 2 lat, z możliwością warunkowego ponownego wdrożenia leczenia po progresji, znajduje odzwierciedlenie w konstrukcji badań rejestracyjnych dla:

- pembrolizumabu w monoterapii, w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, w skojarzeniu paklitakselem i karboplatiną;
- cemiplimabu w monoterapii oraz w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny;
- niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.

Najsilniejsze dane dotyczące planowego zakończenia immunoterapii po około 2 latach pochodzą z programu badań KEYNOTE (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407) dla pembrolizumabu. Zgodnie z założeniami protokołów badań, leczenie prowadzone było do progresji, toksyczności lub maksymalnie przez 35 cykli co odpowiada ok. 2-latom. Analiza wyników badań wskazuje, że ok. 14-25% pacjentów ukończyło 35 cykli pembrolizumabu. U pacjentów, u których po zakończeniu leczenia wystąpiła progresja, przewidziano możliwość ponownego wdrożenia pembrolizumabu („*second-course pembrolizumab*”); ok. 30% pacjentów otrzymało ponowną immunoterapię, uzyskując częściowe odpowiedzi (PR) lub stabilizację choroby (SD).

Dane z badań rejestracyjnych terapii niwolumabem i ipilimumabem (CheckMate-227 i CheckMate-9LA) również wspierają możliwość ograniczenia czasu leczenia do 2 lat. W obu badaniach immunoterapia była prowadzona do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 2 lata. W analizie 5-letniej badania CheckMate-227 około 22,8% pacjentów ukończyło pełne 2 lata immunoterapii.

Badanie EMPOWER-Lung 1 dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii cemiplimabem przewidywało leczenie maksymalnie przez 108 tygodni (~2 lata) oraz możliwość kontynuacji leczenia cemiplimabem z chemioterapią po progresji. Mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 36 tygodni.

W badaniach z tislelizumabem (RATIONALE-304 oraz RATIONALE-307) protokoły nie przewidywały planowego zakończenia leczenia oraz możliwości ponownego włączenia immunoterapii. Analiza wyników obejmuje natomiast dane dla populacji *long-term exposure* (LTE), obejmujące pacjentów otrzymujących  $\geq 35$  cykli immunoterapii. W RATIONALE-304 38/223 (17%) pacjentów osiągnęło  $\geq 35$  cykli leczenia. Zarówno w ramach badania RATIONALE-304 oraz RATIONALE-307 nie obserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa w populacji LTE. Profil bezpieczeństwa pozostawał zgodny ze znanym profilem immunoterapii anty-PD-1, zbliżony w populacji LTE i populacji ogólnej. Dane wskazują na bezpieczeństwo długotrwałej ekspozycji na leczenie.

W przeciwieństwie do badań KEYNOTE oraz badań z niwolumabem i cemiplimabem, badania atezolizumabu (IMpower110) oraz durwalumabu z tremelimumabem (POSEIDON) nie były projektowane jako strategie ograniczone czasowo do około 2 lat. Immunoterapia była prowadzona do progresji choroby lub utraty korzyści klinicznej, a dostępne publikacje nie dostarczają danych dotyczących planowego zakończenia leczenia po 2 latach ani skuteczności ponownego wdrożenia leczenia po progresji.

Zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-024, pacjenci kwalifikowali się do drugiego cyklu leczenia pembrolizumabem (do 17 cykli), jeśli progresja wystąpiła po zakończeniu 35 cykli leczenia pembrolizumabem lub po osiągnięciu potwierdzonej całkowitej odpowiedzi (CR) po co najmniej 6 miesiącach leczenia i dodatkowych dwóch cyklach leczenia pembrolizumabem po osiągnięciu CR, a terapia przeciwnowotworowa nie była podawana od ostatniej dawki pembrolizumabu i spełnione były kryteria kwalifikacyjne określone w protokole.

### 4.1.4.2. Przegląd doniesień naukowych

W ramach wyszukiwania badań dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa immunoterapii ograniczonej do ok. 2 lat względem kontynuacji leczenia powyżej 2 lat zidentyfikowano przegląd systematyczny Pandey 2025 oraz przegląd da Silva 2025 w zakresie ponownego zastosowania immunoterapii (tzw. rechallenge lub retreatment) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

#### Pandey 2025

Celem przeglądu Pandey 2025 była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa immunoterapii (ang. *immune checkpoint inhibitor*, ICI) ograniczonej do ok. 2 lat („*2-year fixed*”) względem kontynuacji leczenia powyżej 2 lat („*continuous*”) u dorosłych chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP. Autorzy podkreślili,

że optymalny czas leczenia ICI w NDRP pozostaje nieustalony, a badania rejestracyjne zwykle albo kończyły leczenie po 2 latach, albo prowadziły je do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Autorzy przeglądu przeprowadzili przeszukanie PubMed, Embase, CENTRAL i Web of Science do 25 sierpnia 2024 r. Kryteria włączenia do przeglądu obejmowały RCTs, badania RWE (ang. *real-world evidence*) i abstrakty konferencyjne.

Kryteria włączenia do PS spełniły badania pierwotne:

1. z udziałem populacji dorosłych z przerzutowym lub zaawansowanym/nieresekcyjnym NDRP;
2. immunoterapia ICI stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu;
3. minimalny czas leczenia wynoszący 2 lata, 24 miesiące lub 35 cykli. Maksymalny czas leczenia był nieograniczony (ograniczony jedynie progresją choroby lub toksycznością);
4. minimalny okres obserwacji wynoszący 3 lata od rozpoczęcia immunoterapii;
5. w przypadku wielu publikacji dotyczących tego samego badania do analizy włączano publikację z najdłuższym *follow-up*.

Tabela 5. PICO – PS Pandey 2025

| Element | Opis                                                     |
|---------|----------------------------------------------------------|
| P       | Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NSCLC              |
| I       | Immunoterapia zakończona po około 2 latach / ≥35 cyklach |
| C       | Kontynuacja leczenia powyżej 2 lat                       |
| O       | OS, PFS, <i>retreatment</i> , irAEs                      |

Ryzyko błędu systematycznego oceniano narzędziami RoB2 dla RCTs oraz ROBINS-I dla badań nierandomizowanych. Ze względu na heterogeniczność badań autorzy nie przeprowadzili metaanalizy, ograniczając się do syntezy jakościowej.

Do przeglądu włączono 20 badań, obejmujących 5 027 pacjentów. Łącznie analizowano 30 kohort pochodzących z 11 RCTs oraz 9 badań RWE:

- 23 kohorty „2-year fixed” (N = 2 051),
- 7 kohort „continuous” (N = 2 976).

Wszystkie 7 kohort leczenia ciągłego pochodziły z badań RWE. Wynikało to z faktu, że RCTs z planowanym leczeniem powyżej 2 lat były albo badaniami fazy I, albo nie raportowały oddzielnie wyników pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 2 lata leczenia.

W Tabeli 6 podsumowano charakterystykę włączonych badań. W 13 badaniach (19 kohortach) immunoterapia była stosowana w 1. linii leczenia. Zdecydowana większość pacjentów otrzymywała jeden z następujących schematów:

- pembrolizumab,
- niwolumab (z lub bez ipilimumabu i/lub chemioterapii),
- atezolizumab.

W badaniu Sun 2023 w celu zakwalifikowania pacjentów do kohorty „2-year fixed” zastosowano 60-dniowe okno dla progresji oraz 6-miesięczne okno dla zgonu po zakończeniu leczenia.

W badaniach Fantoni 2024 oraz Kim 2022 ekstrapolowano dane na podstawie programów refundacyjnych ograniczających finansowanie leczenia do 2 lat. Oligoprogresja nie była uznawana za progresję choroby, o ile pacjent nadal otrzymywał ICI. Kobayashi 2023 bezpośrednio wykluczali pacjentów, którzy kończyli leczenie z powodu progresji po 2 latach. Rousseau 2024 wykluczali pacjentów z >6-miesięczną przerwą pomiędzy dawkami ICI, uznając za pacjentów kończących leczenie z powodu progresji. W badaniu Ardin 2023 lokalne praktyki (79%) oraz decyzja pacjenta (18%) stanowiły 97% przyczyn zakończenia leczenia po 2 latach.

**Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Pandey 2025**

| Badanie                          | Typ                | Linia leczenia | Schemat ICI                    | PD-L1 / populacja | Kohorta                    | N        |
|----------------------------------|--------------------|----------------|--------------------------------|-------------------|----------------------------|----------|
| Ardin 2023                       | RWE retrospektywne | Dowolna        | PEM/NIV mono.                  | NSCLC             | 2-year fixed vs Continuous | 30/61    |
| Awad 2021 KEYNOTE-021 G          | RCT faza II        | 1              | PEM + pemetreksed/platinum     | NSCLC             | 2-year fixed               | 12       |
| Brahmer 2022 CheckMate-227       | RCT faza III       | 1              | NIV± IPI                       | PD-L1 >1% i <1%   | 2-year fixed               | 216      |
| Cheng 2022 KEYNOTE-407           | RCT faza III       | 1              | PEM + CTH                      | Chińska populacja | 2-year fixed               | 19       |
| De Castro 2022 KEYNOTE-042       | RCT faza III       | 1              | PEM mono.                      | PD-L1 ≥1%         | 2-year fixed               | 102      |
| Fantoni 2024                     | RWE retrospektywne | 1              | PEM ± CTH                      | NSCLC             | 2-year fixed               | 71       |
| Garassino 2023 KEYNOTE-189       | RCT faza III       | 1              | PEM + pemetreksed/platinum     | NonsqNSCLC        | 2-year fixed               | 57       |
| Geier 2020                       | Prospektywne RWE   | Dowolna        | NIV mono.                      | NSCLC             | 2-year fixed vs Continuous | 7/11     |
| Gemelli 2023 I-STOP              | RWE retrospektywne | Dowolna        | PEM                            | NSCLC             | 2-year fixed vs Continuous | 27/73    |
| Herbst 2021 KEYNOTE-010          | RCT II/III         | ≥2             | PEM mono.                      | PD-L1 ≥1%         | 2-year fixed               | 79       |
| Kim 2022                         | RWE retrospektywne | Dowolna        | Różne ICI                      | NSCLC             | 2-year fixed               | 96       |
| Kobayashi 2023                   | RWE retrospektywne | Dowolna        | Różne ICI                      | NSCLC             | 2-year fixed vs Continuous | 12/29    |
| Novello 2023 KEYNOTE-407         | RCT faza III       | 1              | PEM + karboplatyna/paklitaksel | SqNSCLC           | 2-year fixed               | 55       |
| Paoli 2019                       | RWE retrospektywne | Dowolna        | NIV mono.                      | NSCLC             | Continuous                 | 53       |
| Reck 2021 KEYNOTE-024            | RCT faza III       | 1              | PEM mono.                      | PD-L1 ≥50%        | 2-year fixed               | 39       |
| Reck 2024 CheckMate-9LA          | RCT faza III       | 1              | NIV/IPI + 2 cykle CTH          | NSCLC             | 2-year fixed               | 52       |
| Rodriguez-Abreu 2022 KEYNOTE-598 | RCT faza III       | 1              | PEM ± IPI                      | PD-L1 ≥50%        | 2-year fixed               | 123      |
| Rousseau 2024                    | RWE retrospektywne | 1              | PEM mono.                      | PD-L1 ≥50%        | 2-year fixed vs Continuous | 919/2156 |
| Sun 2023                         | RWE retrospektywne | 1              | Różne ICI                      | NSCLC             | 2-year fixed vs Continuous | 113/593  |
| Wu 2020                          | RCT faza III       | 1              | Tislelizumab + CTH             | SqNSCLC           | 2-year fixed               | 22       |

Skróty: RCT – *Randomized controlled trial*; RWE – *real world evidence*; ICI – *Immune checkpoint inhibitor*; NIV- niwolumab; PEM – pembrolicumab; CTH – chemioterapia; „2-year fixed” – leczenie ograniczonej do 2 lat; „continuous” – kontynuacja leczenia powyżej 2 lat; NSCLC- Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*); sqNSCLC – płaskonabłonkowy NSCLC (ang. *Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*); PD-L1

#### Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ICI – strategię leczenia „2-year fixed” oraz „continuous”

Nie zidentyfikowano RCT dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ICI ograniczonej do ok. 2 lat („2-year fixed”) względem kontynuacji leczenia powyżej 2 lat („continuous”) u dorosłych chorych na amNSCLC leczonych w ramach 1. linii. Sześć badań RWE miało na celu porównanie skuteczności kohort „2-year fixed” i „continuous”. Pomimo prób ograniczenia wpływu czynników zakłócających we wszystkich badaniach RWE stwierdzono poważne lub krytyczne ryzyko *bias*.

Zarówno w badaniu Rousseau 2024 ((919 i 2 156 pacjentów odpowiednio w kohortach „2-year fixed” i „continuous”), jak i Sun 2023 ((113 i 593 pacjentów odpowiednio w kohortach „2-year fixed” i „continuous”), nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów w zależności od przyjętej strategii leczenia (Rousseau 2024: HR=0,97 (95% CI: 0,75; 1,26); Sun 2023: *adjusted* HR=1,33 (95% CI: 0,78; 2,25).

W badaniu Ardin 2023 przeanalizowano dane 30 i 61 pacjentów w kohortach „2-year fixed” i „continuous” otrzymujących niwolumab. Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby (HR=1,14 (95%CI: 0,54; 2,30).

W ramach badania Kobayashi 2023 porównano czas do braku odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment failure*) po 24 miesiącach leczenia (TTF-24) pomiędzy 12 pacjentami w kohorcie „2-year fixed” i 29 pacjentami w kohorcie „continuous”. TTF definiowano jako czas od rozpoczęcia ICI do zgonu lub progresji.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w TTF-24 pomiędzy analizowanymi strategiami leczenia HR=5,83 (95% CI 0,76; 44,63).

W ramach pracy Gemelli 2023 przedstawiono wstępne wyniki trwającego badania retrospektywnego I-STOP. Porównano 27 pacjentów w kohorcie „2-year fixed” i 73 pacjentów w kohorcie „continuous” otrzymujących pembrolizumab. Po medianie *follow-up* około 4 lat progresję stwierdzono u 20,8% pacjentów w kohorcie „2-year fixed” i 21,9% w kohorcie „continuous”.

**Tabela 7. Wyniki przeglądu systematycznego Pandey 2025**

| Badanie              | Strategia                     | Mediana follow-up (mies.) | Mediana OS (mies.) | OS (%)                        | PFS (mies.)     | PFS (%<br>95CI)               | HR                                               | p     |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|-------|
| Ardin 2023           | 2 year fixed                  | 50,7                      | NR                 | 89 (78,4; 100) po 4 latach    | NR              | 64,1 (51,9; 79,2) po 4 latach | PFS fixed vs continuous<br>1,14 (0,54; 2,30)     | 0,77  |
|                      | Continuous                    | -                         | NR                 | 93,1% (85,8–100) po 4 latach  | NR              | 68,5 (53,3; 88,0) po 4 latach |                                                  |       |
| Awad 2021            | 2 year fixed                  | 49,4                      | NR                 | 100 po 4 latach               | NR              | 100 po 4 latach               | -                                                | -     |
| Brahmer 2022         | 2 year fixed NIV/IPI PD-L1>1% | 66,7                      | NR                 | 72 po 5 latach                | 43,5 (33,2; NR) | -                             | -                                                | -     |
|                      | 2 year fixed NIV PD-L1>1%     | -                         | NR                 | 72 po 5 latach                | 43,5 (19,3; NR) | -                             | -                                                | -     |
|                      | 2 year fixed NIV/IPI PD-L1<1% | -                         | 66,7 (48,8; NR)    | 56 po 5 latach                | 38,9 (20,9; NR) | -                             | -                                                | -     |
|                      | 2 year fixed NIV PD-L1<1%     | -                         | NR                 | 64 po 5 latach                | 27,7 (16,0; NR) | -                             | -                                                | -     |
| Cheng 2022           | 2 year fixed                  | 44,9                      | NR                 | 89,2 po 4 latach              | -               | -                             | -                                                | -     |
| De Castro 2022       | 2 year fixed                  | 61,1                      | NR                 | 61,8 po 6 latach              | -               | -                             | -                                                | -     |
| Fantoni 2024         | 2 year fixed                  | 38,7                      | NR                 | 98,2 (88; 99,7) po 3 latach   | 46,1 (39,5; NR) | -                             | -                                                | -     |
| Garassino 2023       | 2 year fixed                  | 64                        | NR                 | 71,9 (58,3; 81,8) po 5 latach | NR              | -                             | -                                                | -     |
| Geier 2020           | 2 year fixed                  | 32                        | NR                 | 85,7 po 3 latach              | NR              | 85,7 po 3 latach              | -                                                | -     |
|                      | continuous                    | -                         | NR                 | 100 po 3 latach               | NR              | 72 po 3 latach                | -                                                | -     |
| Gemelli 2023         | 2 year fixed                  | 48,5                      | NR                 | NR                            | -               | -                             | -                                                | -     |
|                      | continuous                    | -                         | NR                 | NR                            | -               | -                             | -                                                | -     |
| Herbst 2021          | 2 year fixed                  | 68,1                      | NR                 | 83 po 5 latach                | -               | -                             | -                                                | -     |
| Kim 2022             | 2 year fixed                  | 33,9                      | NR                 | 96,4 po 3 latach              | -               | -                             | -                                                | -     |
| Kobayashi 2023       | 2 year fixed                  | 43,1                      | NR                 | 91,7 po 3 latach              | -               | -                             | TTF-24 continuous vs fixed<br>5,83 (0,76; 44,63) | 0,054 |
|                      | continuous                    | 48,3                      | -                  | 75,8 po 3 latach              | -               | -                             |                                                  |       |
| Novello 2023         | 2 year fixed                  | 57                        | NR                 | 69,5 (54,8; 80,2) po 5 latach | NR              | 58,4 (39,8; 73,0) po 5 latach | -                                                | -     |
| Paoli 2019           | continuous                    | 42,5                      | 31,9 (18,9; 42,4)  | 30,7 (16,8; 42,4)             | -               | -                             | -                                                | -     |
| Reck 2021            | 2 year fixed                  | 69,7                      | NR                 | 81,4 po 5 latach              | -               | -                             | -                                                | -     |
| Reck 2024            | 2 year fixed                  | 64,5                      | NR                 | 70 (56; 81) po 5 latach       | -               | 42(28; 56)                    | -                                                | -     |
| Rodriguez Abreu 2022 | 2 year fixed (PEM)            | 33,6                      | NR                 | 87,6 po 3 latach              | -               | 83,5 po 3 latach              | -                                                | -     |
|                      | 2 year fixed PEM/IPI)         | -                         | NR                 | 86,3 po 3 latach              | -               | 72,8% po 3 latach             | -                                                | -     |
| Rousseau 2024        | 2 year fixed                  | 65,7                      | NR                 | 77,2 (72,2; 82,6) po 6 latach | -               | -                             | OS continuous vs fixed HR                        | 0,95  |

| Badanie  | Strategia           | Mediana follow-up (mies.) | Mediana OS (mies.) | OS (%)                      | PFS (mies.) | PFS (%<br>95CI) | HR                               | p    |
|----------|---------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------|-----------------|----------------------------------|------|
|          |                     |                           |                    |                             |             |                 | 0,97 (0,75; 1,26)                |      |
|          | <i>continuous</i>   | -                         | NR                 | 77 (74,2; 80,0) po 6 latach | -           | -               | -                                | -    |
| Sun 2023 | <i>2 year fixed</i> | 38                        | NR                 | 79 (66; 87) po 4 latach     | -           | -               | Adjusted OS HR 1,33 (0,78; 2,25) | 0,29 |
|          | <i>continuous</i>   | -                         | NR                 | 81 (77; 85) po 4 latach     | -           | -               | -                                | -    |
| Wu 2020  | <i>2 year fixed</i> | 33                        | NR                 | 56,6 po 3 latach            | -           | -               | -                                | -    |

Skróty: OS – *Overall survival*, przeżycie całkowite; PFS – *Progression-free survival*, przeżycie wolne od progresji choroby; TTF-24 – *Time to treatment failure after 24 months*, czas do braku odpowiedzi na leczenie po 24 mies.; RCT – *Randomized controlled trial*; NR – *Not reached*, nie osiągnięta; PEM – pembrolizumab; NIV – nivolumab; IPI – ipilimumab; RWE – real world evidence; ICI – *Immune checkpoint inhibitor*; CTH – chemioterapia; „2-year fixed” – leczenie ograniczonej d 2 lat; „continuous” – kontynuacja leczenia powyżej 2 lat;

### Bezpieczeństwo – działania niepożądane immuno zależne (irAEs)

Analiza bezpieczeństwa w przeglądzie Pandey 2025 wskazuje, że działania niepożądane immuno zależne (ang. *Immune related adverse events*, irAEs) mają charakter kumulacyjny i ich częstość wzrasta wraz z długością ekspozycji na inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI). Jednocześnie większość ciężkich działań niepożądanych (grade  $\geq 3$ ) pojawia się relatywnie wcześnie w trakcie terapii, dlatego wydłużanie leczenia ponad 2 lata nie zawsze przekłada się na proporcjonalny wzrost toksyczności wysokiego stopnia.

Ponowne wdrożenie ICI po progresji było zazwyczaj możliwe, ale mogło ponownie indukować toksyczność immunologiczną. Nie wykazano jednak wyraźnego wzrostu ciężkich działań niepożądanych w wyniku ponownego wdrożenia immunoterapii.

### Odpowiedź na ponowne leczenie (*retreatment*)

Dostępne dane dla skuteczności ponownego wdrożenia leczenia po planowym zakończeniu immunoterapii po 2 latach i progresji pochodzą głównie z analiz *post-hoc* RCTs KEYNOTE oraz badań RWE (Sun 2023). Brak RCTs dla bezpośredniego porównania kontynuacji ICI powyżej 2 lat względem ICI ograniczonej do 2 lat z możliwością ponownego wdrożenia leczenia u dorosłych chorych na uogólnionego NDRP ogranicza wnioskowanie nt. skuteczności analizowanych strategii leczenia.

### **Da Silva 2025**

Dodatkowo zidentyfikowano przegląd Silva 2025, w którym przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący ponownego zastosowania immunoterapii (*retreatment/rechallenge*) u pacjentów z NDRP oraz wynikające z niego implikacje dla praktyki klinicznej.

W publikacji wskazuje, że skuteczność ponownego zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w populacji pacjentów z NDRP jest umiarkowana i zmienna, przy czym najczęściej obserwuje się odpowiedzi częściowe lub stabilizację choroby, natomiast odpowiedzi całkowite występują rzadko. Ponadto, dostępne dane pochodzą głównie z badań retrospektywnych o ograniczonej liczebności prób, co przekłada się na niski poziom wiarygodności dowodów.

Autorzy podkreślają, że potencjalne korzyści z ponownego zastosowania immunoterapii mogą dotyczyć przede wszystkim pacjentów z tzw. wtórną opornością (*secondary resistance*), tj. chorych, u których uprzednio uzyskano odpowiedź na leczenie, a następnie doszło do progresji choroby. W szczególności większe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści obserwuje się u pacjentów z dłuższym okresem wolnym od leczenia immunoterapią.

W kontekście praktycznym wskazano, że jeśli przed rozpoczęciem leczenia ICI nie przeprowadzono oceny obecności zmian genomowych o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym, należy ją wykonać przed ponownym zastosowaniem ICI celem wykluczenia obecności zmian genetycznych związanych z gorszą odpowiedzią na immunoterapię. Zaznaczono również, że skuteczność *retreatment/rechallenge* z wykorzystaniem ICI w NDRP nie została dotychczas potwierdzona w badaniach prospektywnych.

**Tabela 8. Charakterystyka przeglądu da Silva 2025**

| Metodyka, populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Stosowane interwencje<br>(z uwzględnieniem<br><i>rechallenge, retreatment</i> )                                                                                                                                                                                                         | Kluczowe wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Da Silva 2025</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny literatury z bazy PubMed oraz streszczeń prezentowanych podczas konferencji European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz American Association for Cancer Research (AACR) w okresie od stycznia 2020 r. do maja 2023 r.</li> <li>Poszukiwano danych dotyczących nowotworów, w których ICI są powszechnie stosowane zarówno w zaawansowanej chorobie, jak i w ustawieniach kwalifikujących do leczenia chirurgicznego (w tym w NDRP).</li> <li>Populacja dla NDRP: głównie zaawansowany/przerzutowy nowotwór.</li> <li>Wykluczano: przeglądy, komentarze i badania, w których mniej niż 30 pacjentów otrzymało retreatment/rechallenge (chyba że było to badanie III fazy), badania koncentrujące się wyłącznie na bezpieczeństwie retreatment/rechallenge, oraz badania obejmujące pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>pembro → pembro</li> <li>niwo → niwo</li> <li>pembro → niwo</li> <li>durwa → niwo</li> <li>atezo → niwo</li> <li>ICI + ChT → niwo</li> <li>niwo/pembro → atezo</li> <li>pembro + ChT → pembro + ChT</li> <li>ICI ± ChT → pembro + ChT</li> </ul> | <p><u>Badania dotyczące NDRP</u></p> <p><b>Wyniki</b></p> <p>Mediana OS: 11 – 18 miesięcy.<br/>Mediana PFS: 2,6 – 6,8 miesiąca.<br/>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>retreatment: 2,6 – 33,3%,</li> <li>rechallenge: 18,8 – 22,5%.</li> </ul> <p><u>Kluczowe wnioski:</u></p> <p>Korzystniejsze wyniki obserwowano wśród pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z odpowiedzią na pierwszą linię ICI (CR/PR),</li> <li>- bez progresji w trakcie pierwszego ICI,</li> <li>- z długim okresem bez leczenia (ang. <i>ICI-free interval</i>).</li> <li>- brak wystarczających dowodów klinicznych do rutynowego stosowania ICI w ramach <i>retreatment/rechallenge</i>.</li> </ul> <p><b>Ograniczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Większość badań było badaniami retrospektywnymi.</li> <li>Bardzo ograniczona liczba badań opisujących pierwszą linię leczenia.</li> <li>Brak badań RCT.</li> <li>Dane dotyczące OS i PFS są ograniczone i niespójne w analizowanych badaniach.</li> <li>Duża heterogeniczność w zakresie schematów leczenia między badaniami.</li> <li>Małe grupy pacjentów w badaniach.</li> <li>Do badań kwalifikowano pacjentów w stadium choroby I-IV.</li> </ul> |

## 4.2. Ocena zasadności stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie w leczeniu NDRP typu NOS (ang. *Not Otherwise Specified* – niedrobnokomórkowy rak płuca nieokreślony)

W załączonym do zlecenia MZ projekcie programu lekowego B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45) zaproponowano zmiany dotyczące rozszerzenia populacji stosującej immunoterapię w stadium uogólnienia w leczeniu NDRP typu NOS (ang. *Not Otherwise Specified* – niedrobnokomórkowy rak płuca nieokreślony) w leczeniu pierwszej linii oraz w leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Szczegóły dotyczące schematów leczenia, dla których zaproponowana rozszerzenie wskazania refundacyjnego prezentuje tabela poniżej.

Tabela 9. Opis zmian w zakresie rozszerzenia wskazań o leczenie NDRP typu NOS

| Świadczeniobiorcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (NDRP)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Leczenie w stadium uogólnienia – immunoterapia</p> <p>(...)</p> <p><b>3.2 Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b></p> <p><b><u>Leczenie pierwszej linii:</u></b></p> <p><b>1.2.1 pembrolizumabem lub atezolizumabem lub cemiplimabem w monoterapii</b></p> <p>1) typ NDRP: rak płaskonabłonkowy lub raki o typach niepłaskonabłonkowych <b>lub NOS</b></p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq</math> 50%,</p> <p><b>1.2.2 tislelizumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny</b></p> <p>1) typ NDRP: raki o typach niepłaskonabłonkowych <b>lub NOS</b></p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq</math> 50%</p> <p><b>1.2.3 pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny</b></p> <p>1) typ NDRP: raki o typach niepłaskonabłonkowych <b>lub NOS</b></p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>&lt;</math> 50%</p> <p>(...)</p> <p><b>1.2.6 cemiplimabem w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny</b></p> <p>2) typ NDRP: rak płaskonabłonkowy <b>lub NOS</b></p> <p>3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq</math> 1%</p> <p><b>1.2.7 cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny</b></p> <p>4) typ NDRP: raki o typach niepłaskonabłonkowych <b>lub NOS</b></p> <p>5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq</math> 1%</p> |
| <p><b>D. Leczenie w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie</b></p> <p>W ramach części D finansuje się</p> <p><b><u>leczenie pierwszej linii – mutacja aktywująca w genie EGFR:</u></b></p> <p>(...)</p> <p>3) ozymertynib (w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i pemetreksesem);</p> <p>(...)</p> <p><b><u>leczenie drugiej lub kolejnych linii – mutacja G12C w genie KRAS</u></b></p> <p>1) sotorasib w monoterapii;</p> <p>(...)</p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji ogólne</b></p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne typu NDRP: raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub z przewagą raka wielkomórkowego <b>lub NOS;</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Dodatkowo, w celu zachowania spójności podejścia dla schematów immunoterapii stosowanych w leczeniu pierwszej linii leczenia w stadium uogólnienia, przeanalizowano również zasadność wprowadzenia zapisu dot. NDRP typu NOS dla dwóch innych, które nie zostały wprost wskazane w zleceniu MZ tj.:

- durwalumabu z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny,
- tislelizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną.

Przedmiotem oceny jest również wtórna modyfikacja załącznika C.49<sup>4</sup> PEMETREKSED w zakresie rozszerzenia nazw wskazań, w których jest refundowany o NDRP typu NOS.

Aktualnie załącznik C.49 obejmuje następujące wskazania z zakresu kodu ICD-10 C34: *leczenie pacjentów dorosłych z rozpoznaniem:*

1. *gruczołakoraka płuca lub*
2. *wielkomórkowego raka płuca, lub*
3. *niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych.*

<sup>4</sup> W Zleceniu MZ niepoprawnie określono numer załącznika w ramach katalogu chemioterapii – jako załącznik „C.46”.

Rozpoznanie NDRP typu NOS nie odpowiada klasycznemu podtypowi histologicznemu, lecz odnosi się do sytuacji, w której na podstawie dostępnego materiału nie jest możliwe jednoznaczne przyporządkowanie nowotworu do określonej kategorii.

Z perspektywy oceny zasadności proponowanych zmian istotne jest, że kategoria NOS może odzwierciedlać ograniczenia diagnostyczne, a nie odrębną biologicznie populację terapeutyczną. W konsekwencji istotne jest rozróżnienie pomiędzy sytuacjami, w których rozpoznanie NOS ma charakter tymczasowy, a przypadkami, gdy pomimo przeprowadzenia kompleksowej diagnostyki nie uzyskano możliwości dokładniejszego określenia typu nowotworu.

#### **4.2.1. Wytyczne praktyki klinicznej**

Przeanalizowano wytyczne PTOC 2025, ESMO 2025 i NCCN 2026 dotyczące postępowania w NDRP w kontekście nowotworów nieokreślonego typu (NOS).

Zgodnie z wytycznymi PTOC, rozpoznanie NDRP typu NOS powinno być stawiane wyłącznie w sytuacji, gdy na podstawie standardowego barwienia hematoksyliną/eozyną oraz wykonanych badań dodatkowych nie jest możliwe określenie podtypu histologicznego nowotworu lub gdy ilość materiału jest niewystarczająca do przeprowadzenia pogłębionej diagnostyki (rekommendacja: IV, A). Postępowanie terapeutyczne w tym przypadku jest zgodne z ogólnymi zasadami leczenia NDRP, przy czym kluczowe znaczenie dla wyboru leczenia są zaburzenia molekularne i ekspresja PD-L1, które stanowią podstawę kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii, przy uwzględnieniu czynników klinicznych.

Wytyczne ESMO wskazują, że diagnostyka NDRP powinna być prowadzona zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO (2021), a określenie typu histologicznego nowotworu jest istotne dla dalszego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. W tym kontekście, odwołując się do klasyfikacji WHO, wytyczne ESMO wskazują na możliwość stosowania rozpoznania NDRP bez dalszego określenia (NDRP typu NOS), które odnosi się do nowotworów o niewyraźnych cechach różnicowania morfologicznego, w których badania immunohistochemiczne nie pozwalają na przypisanie do określonego podtypu, w szczególności w przypadku ujemnych wyników markerów TTF-1 i p40 lub braku ich oznaczenia. Wytyczne ESMO podkreślają jednocześnie konieczność możliwie dokładnej subtypizacji histologicznej – rozpoznanie NDRP typu NOS powinno być ograniczane poprzez zastosowanie badań immunohistochemicznych, przy czym docelowo jego częstość nie powinna przekraczać 10% wszystkich przypadków NDRP.

W kontekście leczenia, wytyczne ESMO nie zawierają odrębnych algorytmów postępowania dla populacji NDRP typu NOS. Rekomendacje terapeutyczne formułowane są dla szerokiej populacji NDRP, z uwzględnieniem przede wszystkim stadium zaawansowania choroby, charakterystyki molekularnej guza oraz ekspresji biomarkerów (w szczególności zalecane jest oznaczanie ekspresji PD-L1 u wszystkich chorych z zaawansowanym NDRP, niezależnie od stopnia subtypizacji histologicznej). Należy jednocześnie zaznaczyć, że wytyczne ESMO wskazują również, że stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do raka niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego w dowolnej linii leczenia (rekommendacja: I, A).

Wytyczne NCCN wskazują, że ocena patomorfologiczna w NDRP ma kluczowe znaczenie dla określenia typu histologicznego nowotworu, oceny stopnia zaawansowania choroby oraz identyfikacji biomarkerów istotnych dla wyboru terapii, przy czym w diagnostyce należy w pierwszej kolejności opierać się na ocenie morfologicznej, ograniczając zużycie materiału tkankowego i stosowanie badań immunohistochemicznych do sytuacji niezbędnych. Jednocześnie w dokumencie zaznacza się, że stosowanie ogólnych kategorii diagnostycznych, takich jak rak niedrobnokomórkowy (NDRP) czy rak niedrobnokomórkowy, nieokreślony (NDRP-NOS), powinno być maksymalnie ograniczone i dopuszczalne wyłącznie w przypadkach, w których nie jest możliwe bardziej precyzyjne określenie podtypu histologicznego na podstawie dostępnych metod diagnostycznych. Podkreśla się, że dokładne podtypowanie NDRP ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ umożliwia optymalny dobór leczenia, w tym terapii ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii, natomiast utrzymywanie rozpoznania w kategorii NOS wiąże się z ograniczeniem możliwości terapeutycznych i mniejszą precyzją postępowania klinicznego.

NDRP typu NOS jest traktowany zatem analogicznie do populacji, w której potencjalnie występują zmiany molekularne kwalifikujące do terapii celowanych (brak odrębnych algorytmów terapeutycznych). Postępowanie terapeutyczne uzależnione jest więc od obecności biomarkerów molekularnych, poziomu ekspresji PD-L1, czynników klinicznych.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie ChPL

Zweryfikowano wskazania rejestracyjne analizowanych schematów terapeutycznych w odniesieniu do możliwości ich stosowania u pacjentów z NDRP typu NOS. Przeprowadzona weryfikacja wykazała, że zapisy rejestracyjne nie zawierają bezpośredniego wykluczenia populacji pacjentów z NDRP typu NOS. Zestawienie wskazań rejestracyjnych wraz z komentarzem przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Zestawienie wskazań rejestracyjnych analizowanych schematów terapeutycznych w odniesieniu do typu histologicznego NDRP**

| Lek / schemat                                                                                       | Wskazanie rejestracyjne (ChPL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Elementy istotne dla oceny populacji NDRP NOS                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pembrolizumab w monoterapii</b><br>ChPL KEYTRUDA                                                 | Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.                                                                                                                                                     | Wskazanie odnosi się do NDRP z przerzutami; warunki kwalifikacji dotyczą ekspresji PD-L1 oraz braku mutacji EGFR/ALK.                                   |
| <b>Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny</b><br>ChPL KEYTRUDA              | Produkt leczniczy KEYTRUDA skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu <b>niepłaskonabłonkowego</b> 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.                                                                                                                                                                        | Wskazanie dotyczy wyłącznie niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami; schemat obejmuje pemetreksed; wymagany jest brak mutacji EGFR i rearanżacji ALK.  |
| <b>Atezolizumab w monoterapii</b> ChPL Tecentriq                                                    | Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, u których ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach nacieku immunologicznego guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK                                                                                                                                                                                                                          | Wskazanie odnosi się do NDRP z przerzutami; warunki kwalifikacji dotyczą ekspresji PD-L1 oraz braku mutacji EGFR i rearanżacji ALK.                     |
| <b>Cemiplimab w monoterapii</b> ChPL LIBTAYO                                                        | 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                                                                                                                                                         | Wskazanie obejmuje miejscowo zaawansowany albo przerzutowy NDRP; warunki kwalifikacji dotyczą ekspresji PD-L1 oraz braku aberracji EGFR, ALK i ROS1.    |
| <b>Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny</b><br>ChPL LIBTAYO         | 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                                                                                                                                                | Wskazanie odnosi się do NDRP; warunki obejmują ekspresję PD-L1 oraz brak aberracji EGFR, ALK i ROS1; bez wskazania określonego podtypu histologicznego. |
| <b>Cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny</b><br>ChPL LIBTAYO                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                         |
| <b>Tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny</b><br>ChPL Tevimbra               | Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z <b>niepłaskonabłonkowym</b> 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 | Wskazanie dotyczy wprost niepłaskonabłonkowego NDRP; warunki kwalifikacji obejmują ekspresję PD-L1 oraz brak mutacji EGFR/ALK.                          |
| <b>Ttislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną</b><br>ChPL Tevimbra                  | 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub</li> <li>NDRP z przerzutami.</li> </ul>                                                                                          | Wskazanie dotyczy wprost płaskonabłonkowego NDRP.                                                                                                       |
| <b>Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny</b><br>ChPL Imfinzi | 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).                                                                                                         | Wskazanie odnosi się do NDRP w stadium rozsiewu; warunki obejmują brak mutacji w genie EGFR i ALK.                                                      |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pemetreksed</b><br>ChPL Pemetrexed Accord                      | Produkt leczniczy Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutami, <b>o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</b>               | Wskazanie odnosi się do populacji o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.                         |
| <b>Ozymertynib w skojarzeniu z chemioterapią</b><br>ChPL Tagrisso | Produkt leczniczy TAGRISSO jest wskazany w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, z potwierdzoną mutacją delekcji w eksonie 19 lub substytucji w eksonie 21 (L858R) w genie kodującym EGFR | Wskazanie odnosi się do zaawansowanego NDRP z odpowiednią mutacją w genie kodującym EGFR.                                  |
| <b>Sotorasib</b><br>ChPL Lumykras                                 | Produkt leczniczy LUMYKRAS w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją KRAS G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego          | Wskazanie odnosi się do zaawansowanego NDRP z odpowiednią mutacją w genie KRAS. Dotyczy drugiej i kolejnej linii leczenia. |

### 4.2.3. Opinia eksperta

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. M. Krzakowskiego, wszystkie wymienione w zleceniu MZ schematy leczenia powinny być stosowane u chorych na niedrobnokomórkowego raka typu NOS.

W odniesieniu do durwalumabu z tremelimumabem z chemioterapią lub tislelizumabu z chemioterapią KK wskazał, że również „*powinny być rozważane u chorych na niedrobnokomórkowego raka typu NOS*”.

### 4.2.4. Wskazanie dowodów naukowych

#### 4.2.4.1. Dane z badań rejestracyjnych

Zweryfikowano badania rejestracyjne w zakresie charakterystyki histologicznej populacji badań (uczestnictwa pacjentów z NDRP typu NOS), jak również obecności podgrup NOS oraz możliwości wyodrębnienia wyników dla tej kategorii chorych. Zestawienie informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Zestawienie informacji z badań rejestracyjnych dotyczących pacjentów z NDRP typu NOS**

| Lek / schemat                                                         | Badanie rejestracyjne                                                                                                                                                                                                      | Populacja z NDRP typu NOS                                                                                                                       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pembrolizumab w monoterapii</b>                                    | KEYNOTE-024, badanie III fazy z randomizacją, wieloośrodkowe, otwarte; leczenie NDRP z przerzutami u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których wykazano ekspresję PD-L1 z TPS 50%.                                       | Brak                                                                                                                                            | Do badania nie włączono pacjentów z NDRP typu NOS. Wg charakterystyki wyjściowej 18% pacjentów miało rozpoznanie raka płaskonabłonkowego, a 82% niepłaskonabłonkowego.                                                                  |
| <b>Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny</b> | KEYNOTE-189, badanie III fazy z randomizacją, wieloośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badaniu, dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP wcześniej nieleczonych. | W grupie pembrolizumabu 10 pacjentów (2,4%) oraz w grupie kontrolnej 4 pacjentów (1,9%) charakteryzowało się typem histologicznym NDRP typu NOS | Do badania włączono pacjentów o typie histologicznym – niepłaskonabłonkowy, NOS. Nie planowano i nie wykonano analizy podgrup ze względu na typ histologiczny.                                                                          |
| <b>Atezolizumab w monoterapii</b>                                     | IMpower110 (GO29431): badanie III fazy z randomizacją; leczenie pacjentów z NDRP z przerzutami niepoddanych chemioterapii                                                                                                  | Brak                                                                                                                                            | Wg charakterystyki wyjściowej 69% typ niepłaskonabłonkowy, 31% płaskonabłonkowy                                                                                                                                                         |
| <b>Cemiplimab w monoterapii</b>                                       | EMPOWER Lung 1: badanie III fazy z randomizacją; u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP stopnia IIIB, IIIC lub IV                                                                                   | Brak                                                                                                                                            | Do badania kwalifikowano pacjentów z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIB lub IIIC, którzy nie kwalifikowali się do leczenia jednoczasową chemioradioterapią |

| Lek / schemat                                                                       | Badanie rejestracyjne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Populacja z NDRP typu NOS | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           | lub pacjenci z chorobą w stadium IV, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo z powodu nawrotowego lub przerzutowego NDRP                                                                                                                                            |
| <b>Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny</b>         | EMPOWER-Lung 3, badanie III fazy z randomizacją, kontrolowane, podwójnie zaślepione;<br>Cemiplimab + ChT ( <b>paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna</b> albo pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP stadium IIIB, IIIC lub IV                                                                                  | Brak                      | Do badania kwalifikowano pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym stadium IIIB/C (jeśli pacjent nie kwalifikował się do radykalnej chemioradioterapii) lub stadium IV NDRP.                                                                        |
| <b>Cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny</b>                | EMPOWER-Lung 3, badanie III fazy z randomizacją, kontrolowane, podwójnie zaślepione.<br>Cemiplimab + ChT ( <b>paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna albo pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna</b> ) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP stadium IIIB, IIIC lub IV                                                                                 | Brak                      | Do badania kwalifikowano pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym stadium IIIB/C (jeśli pacjent nie kwalifikował się do radykalnej chemioradioterapii) lub stadium IV NDRP.                                                                        |
| <b>Tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny</b>                | RATIONALE 304 (BGB-A317-304): badanie III fazy z randomizacją, otwarte; w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią i którzy nie spełniali kryteriów chirurgicznej resekcji ani radiochemioterapii pochodnymi platyny lub u których występował niepłaskonabłonkowy NDRP z przerzutami | Brak                      | Do badania kwalifikowano pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP.                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Tislelizumab w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatyną</b>                    | RATIONALE 307 (BGB-A317-307): badanie III fazy z randomizacją, otwarte, wieloośrodkowe; leczenie pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, którzy nie spełniali kryteriów chirurgicznej resekcji guza ani radiochemioterapii pochodnymi platyny, lub u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami  | Brak                      | Do badania kwalifikowano pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP.                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny</b> | POSEIDON: badanie III fazy randomizacją, otwarte; ocena skuteczności durwalumabu podawanego z tremelimumabem lub bez, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, bez mutacji EGFR lub ALK.                                                                                                                           | Brak                      | Wg charakterystyki wyjściowej 36,9% pacjentów miało rozpoznanie raka płaskonabłonkowego, a 62,9% niepłaskonabłonkowego.                                                                                                                                                 |
| <b>Ozymertynib w skojarzeniu z chemioterapią</b>                                    | FLAURA2: badanie III fazy z randomizacją, otwarte, oceniające skuteczność ozymertynibu stosowanego z lub bez chemioterapii opartej na połączeniu związków platyny i pemetreksedu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR.                                                                 | Brak                      | Wg charakterystyki wyjściowej 99% pacjentów miało rozpoznanie gruczolakoraka.                                                                                                                                                                                           |
| <b>Sotorasib</b>                                                                    | CodeBreak 100, faza II, część A: badanie jednoramienne, do którego włączano pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją KRAS G12C, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu wcześniejszego leczenia.                                                                                                                                            | Brak                      | Zgodnie z charakterystyką populacji wyjściowej pacjenci prezentowali następujące typy histologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak płaskonabłonkowy: 1 (0,8%),</li> <li>• gruczolakorak: 120 (95,2%),</li> <li>• rak wielkomórkowy: 3 (2,4%),</li> </ul> |

| Lek / schemat | Badanie rejestracyjne | Populacja z NDRP typu NOS | Komentarz                                                                                |
|---------------|-----------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                       |                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>rak oskrzelowo-pęcherzykowy: 2 (1,6%).</li> </ul> |

#### 4.2.4.2. Przegląd doniesień naukowych

W celu identyfikacji doniesień naukowych dotyczących skuteczności analizowanych technologii u pacjentów z NDRP typu NOS przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed i Cochrane (27.05.2026 r.) z zastosowaniem strategii wyszukiwania zamieszczonej w załączniku 7.1.

Celem przeglądu była identyfikacja badań klinicznych i obserwacyjnych, w tym danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w populacji NOS. Uwzględniano wyłącznie publikacje dostarczające danych możliwych do wykorzystania w procesie decyzyjnym, przy jednoczesnym zachowaniu ostrożności interpretacyjnej.

Przeprowadzone wyszukiwanie wykazało ograniczoną dostępność dowodów odnoszących się bezpośrednio do populacji chorych z NDRP typu NOS. Zidentyfikowane publikacje w większości dotyczyły populacji heterogenicznych lub miały charakter metodologiczny i diagnostyczny, bez oceny skuteczności konkretnych terapii w populacji NOS. Wśród wyników wyszukiwania tylko jedno badanie dostarcza (ograniczonych) danych w zakresie skuteczności immunoterapii u pacjentów z rozpoznaniem NOS (Hirano 2026). Nie zidentyfikowano badań ani analiz podgrup odnoszących się do schematów immunochemioterapii ani terapii ukierunkowanych molekularnie (np. ozymertynibu lub sotorasibu) ocenianych bezpośrednio w populacji NOS.

Oprócz publikacji Hirano 2026 uwzględniono również publikację Miyashita 2021, która stanowi pośrednie wsparcie dla skuteczności ICI w heterogenicznych populacjach chorych na NDRP pod względem typu histologicznego. Opis przedstawiono poniżej.

##### Hirano 2026

Badanie Hirano 2026 to wieloośrodkowe, przeprowadzone w Japonii, retrospektywne badanie kohortowe, którego celem była ocena skuteczności inhibitorów PD-1/PD-L1 stosowanych w pierwszej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP typu NOS, w porównaniu z innymi podtypami histologicznymi NDRP. W analizie uwzględniono pacjentów z nawrotowym lub nieoperacyjnym, zaawansowanym NDRP, leczonych ICI w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie. W celu ograniczenia wpływu czynników zakłócających zastosowano metodę *propensity score matching* (PSM), uwzględniającą m.in. wiek, stan sprawności (ECOG), stopień zaawansowania choroby, ekspresję PD-L1, obecność przerzutów oraz zastosowany schemat leczenia. Po dopasowaniu analizą objęto 41 pacjentów z NDRP-NOS oraz 123 pacjentów z innymi podtypami histologicznymi.

W grupie pacjentów z NDRP typu NOS ponad połowa pacjentów stosowała pembrolizumab w monoterapii, natomiast pozostali pacjenci stosowali ICI w skojarzeniu z chemioterapią (w większości pembrolizumab + pemetreksed + platyna, pozostali schemat pembrolizumab + nab-paklitaksel + platyna). Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła ok. 70 lat; ok. 75% pacjentów miała PD-L1  $\geq 50\%$ . Przerzuty do kości, mózgu i wątroby w grupie NDRP typu NOS występowały odpowiednio ok. 34%, 24% i 10% pacjentów.

Wyniki badania wskazują, że pacjenci z NDRP typu NOS osiągnęli istotnie statystycznie (IS) lepsze wyniki w zakresie przeżycia w porównaniu do pacjentów z innymi typami histologicznymi NDRP:

- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 14,8 vs 6,1 miesiąca (HR=0,56, 95% CI: 0,37; 0,84),
- mediana przeżycia całkowitego (OS): 33,4 vs 15,1 miesiąca (HR=0,61, 95% CI: 0,38; 0,98).

Jednocześnie nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka odpowiedzi obiektywnej (ORR) oraz wskaźnika kontroli choroby (DCR), które wynosiły odpowiednio 58,5% vs 43,1% oraz 75,6% vs 73,2%. Profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach, bez istotnych różnic w częstości ciężkich działań niepożądanych (stopnia  $\geq 3$ ).

W analizie w podgrupach ze względu na stosowane leczenie (monoterapia i terapia skojarzona), IS różnice odnotowano w podgrupie pacjentów leczonych ICI w monoterapii, natomiast w przypadku stosowania terapii

skojarzonej ICI z chemioterapią obserwowano jedynie trend na korzyść populacji z NDRP typu NOS, bez osiągnięcia istotności statystycznej różnic.

Należy podkreślić, że wyniki badania wymagają ostrożnej interpretacji. Badanie nie stanowi porównania skuteczności poszczególnych technologii medycznych, lecz porównanie wyników leczenia w zależności od podtypu histologicznego. Uzyskanych wyników nie można zatem bezpośrednio wykorzystać do oceny relatywnej skuteczności konkretnych schematów terapeutycznych ani do wyboru preferowanej opcji leczenia. Wiarygodność przedstawionych wyników jest również ograniczona m.in. ze względu na retrospektywny charakter badania, niewielką liczebność populacji z NDRP typu NOS (szczególnie w analizach podgrup), wykluczenie pacjentów z mutacjami EGFR i ALK (co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na całą populację chorych na NDRP), jak również to, że przeprowadzone zostało w populacji azjatyckiej.

#### **Miyashita 2021**

Badanie to wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w 10 ośrodkach w Japonii, obejmujące 175 pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym NDRP leczonych monoterapią inhibitorami punktów kontrolnych (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab; stosowane w różnych liniach, niewielki odsetek otrzymywał terapię w pierwszej linii), w tym 44 chorych z rzadkimi (nietypowymi) typami histologicznymi (pacjenci z rozpoznaniem NOS stanowili 52%); po zastosowaniu dopasowania metodą PSM (1:1) uwzględniającej m.in. wiek, płeć, status palenia, stadium choroby, ekspresję PD-L1, linię leczenia oraz stan sprawności ECOG, porównano ich z pacjentami o typowej histologii (gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy).

Celem badania była ocena skuteczności ICI w populacji rzadkimi typami histologicznymi oraz identyfikacja czynników predykcyjnych odpowiedzi. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami NDRP o rzadkiej histologii vs z typową histologią w zakresie ORR, DCR, mediany PFS oraz mediany OS, co wskazuje na porównywalną skuteczność immunoterapii niezależnie od typu histologicznego. W analizach wieloczynnikowych dobry stan sprawności (ECOG 0–1) oraz ekspresja PD-L1 stanowiły niezależne czynniki predykcyjne lepszych wyników leczenia.

Do głównych ograniczeń badania należą jego retrospektywny charakter, niewielka liczebność próby i niewielki odsetek pacjentów otrzymujący terapię w pierwszej linii, brak pełnych danych dotyczących ekspresji PD-L1, ograniczenie analizy do wybranych monoterapii ICI w heterogenicznej populacji chorych, brak dedykowanej analizy dla pacjentów z NOS, brak oceny bezpieczeństwa jak również przeprowadzenie badania wyłącznie na populacji azjatyckiej. Badanie to nie dostarcza jednoznacznych dowodów na skuteczność ICI u pacjentów NOS, stanowi może wskazywać, że ekspresja PD-L1 stanowił niezależny czynnik predykcyjny leczenia.

### **4.3. Pozostałe zmiany**

W załączonym do zlecenia MZ projekcie programu lekowego B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45) zaproponowano zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji, dawkowania i realizowanych badań.

#### Uwagi ogólne do programu lekowego:

W niektórych fragmentach proponowanego programu lekowego występują odniesienia do 8. wersji klasyfikacji TNM (np. „cecha R0 wg 8. wersji klasyfikacji TNM”). Należy rozważyć ujednolicenie zapisów w całym dokumencie oraz jednoznaczne wskazanie obowiązującej wersji klasyfikacji TNM.

Poniższa tabela obrazuje zaproponowane zmiany w projekcie programu lekowego B.6. (zaznaczone wyróżnieniem tekstu) wraz z oceną na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, wytycznych praktyki klinicznej, odnalezionych badań klinicznych oraz opinii eksperta Prof. Macieja Krzakowskiego.

**Tabela 12. Ocena proponowanych zmian w programie lekowym B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)**

| Projekt programu lekowego B.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ocena zmian:<br>ChPL / wytyczne / badania / eksperci                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Zmiana zapisu programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia z: „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.” na „Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, leczeni dotychczas lekiem dostępnym w programie w ramach innego sposobu finansowania terapii, <b>za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków</b>, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy określony w programie maksymalny czas leczenia w programie.”</p> | <p><b>Komentarz analityków:</b> Propozycja uznana za zasadną przez analityków Agencji, pozwala na wyłączenie pacjentów aktualnie leczonych w ramach badań klinicznych. Analitycy proponują doprecyzowanie zapisów i zmianę treści na: <u>„z wyłączeniem pacjentów, u których leczenie tymi lekami jest finansowane w ramach trwających badań klinicznych”</u>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>MONITOROWANIE PROGRAMU</p> <p>(...)</p> <p>2. uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym 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)) <b>oraz ewentualnie danych z zakresu kryteriów kwalifikowania chorych (histologiczny typ raka płuca, ekspresja PD-L1, stan genów)</b>, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Komentarz analityków:</b> Propozycja uznana za zasadną przez analityków Agencji ze względu na możliwość bardziej szczegółowej analizy danych pacjentów, w podziale na istotne czynniki prognostyczne.</p> <p>Wątpliwości budzi zastosowanie określenia <u>„ewentualnie”</u>, które wprowadza niejednoznaczność co do zakresu gromadzonych danych. Dla zapewnienia możliwości ich prawidłowej interpretacji oraz prowadzenia analiz porównawczych konieczne jest systematyczne i ujednolicone zbieranie danych dotyczących istotnych czynników prognostycznych. W związku z powyższym proponuje się nadanie zapisowi brzmienia: <u>„oraz danych dotyczących kryteriów kwalifikacji chorych, obejmujące: histologiczny typ raka płuca, ekspresję PD-L1 oraz status molekularny.”</u></p> |

| Projekt programu lekowego B.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ocena zmian:<br>ChPL / wytyczne / badania / eksperci                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b></p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <p><b>1.2.3 Wytężne leczenie pooperacyjne atezolizumabem albo pembrolizumabem:</b></p> <p>1) pooperacyjne rozpoznanie histologiczne typu niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) pooperacyjny stopień zaawansowania potwierdzony na podstawie badania patomorfologicznego: II, IIIA lub IIIB z cechą N2 według 9. wersji klasyfikacji TNM;</p> <p><b>1.2.4 Wytężne leczenie pooperacyjne ozymertynibem albo alektynibem</b></p> <p>(...)</p> <p>2) pooperacyjny stopień zaawansowania potwierdzony na podstawie badania patomorfologicznego od IB do III według 9. wersji klasyfikacji TNM;</p> | <p><b>ChPL:</b> nd</p> <p><b>Badania:</b> nd</p> <p><b>Wytyczne:</b> nd</p> <p><b>Opinia eksperta:</b> Dla atezolizumabu [przypis analityka] <i>Dodanie stopnia IIIB związane jest z faktem, że – według obecnej klasyfikacji TNM (wersja 9.) – część chorych w stopniu zaawansowania IIIB (np. T4N2a) kwalifikuje się do pierwotnej resekcji miększu płucnego i – tym samym – może być kwalifikowana do uzupełniającego leczenia w przypadku ekspresji PD-L1 <math>\geq</math> 50%. Zwiększenie populacji wyniesie poniżej 5%, co uzasadnia niewielką częstość podejmowania resekcji w stopniu zaawansowania IIIB.</i></p> <p>Ujednolicenie kryteriów kwalifikacji dla atezolizumabu i pembrolizumabu podawanych w monoterapii (leczenie w stadiach resekcyjnych NDRP, wytężne leczenie pooperacyjne)</p> <p><b>Komentarz analityków:</b> Zmiana kryteriów kwalifikacji do kategorii III B w 9. wersji klasyfikacji TNM względem wersji 8. w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podział N2: w wersji 8. klasyfikacji TNM była to jednorodna grupa (zajęcie węzłów śródpiersiowych po tej samej stronie), w wersji 9. klasyfikacji N2 rozdzielono na N2a: jedno miejsce (single-station) oraz N2b: wiele poziomów (multistation); w wersji 8. klasyfikacji TNM stopień zaawansowania IIIB obejmował wszystkich chorych z N2, zaś w wersji 9. Klasyfikacji TNM stopień zaawansowania IIIB będzie obejmował wyłącznie chorych z N2b (część chorych wcześniej zakwalifikowanych do IIIB będzie teraz kwalifikowana do stopnia IIIA)</li> <li>Zmiana ma charakter ujednolicenia zapisów dla atezolizumabu (obecnie: zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2) i pembrolizumabu (obecnie: zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm) lub II lub IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy &gt;7cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM); z uwagi na fakt, iż w obecnie obowiązujących zapisach PL B.6. można kwalifikować zarówno pacjentów IIIA, jak i IIIB, zmiana wersji klasyfikacji TNM nie wpłynie na liczbę pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji pod względem stopnia zaawansowania.</li> </ul> <p>W zakresie leczenia pooperacyjnego ozymertynibem albo alektynibem zmiana zapisów wynika z aktualizacji TNM.</p> |
| <p><b>1.2. Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b></p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <p><b>1.2.4</b> W kryteriach włączenia dla alektynibu stosowanego w leczeniu radykalnym usunięto zapisy dotyczące braku wcześniejszego leczenia chemioterapią lub radioterapią.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><b>ChPL:</b> brak informacji o zawężeniu stosowania alektynibu do pacjentów niestosujących wcześniejszego leczenia chemioterapią i radioterapią.</p> <p><b>Badania:</b> W badaniu rejestracyjnym ALINA włączano pacjentów po całkowitej resekcji nowotworu, nieleczonych wcześniej w ustawieniu adjuwantowym.</p> <p><b>Wytyczne:</b> Alektynib zalecany zarówno u pacjentów z wcześniejszym, jak i bez wcześniejszego leczenia systemowego.</p> <p><b>Opinia eksperta:</b> <i>Usunięty zapis nie miał uzasadnienia, ponieważ w leczeniu o założeniu radykalnym chorych z rearanżacją genu ALK przedoperacyjną lub pooperacyjną chemioterapia lub radioterapia nie mają żadnego zastosowania. Proponowany zapis dotyczy chorych poddawanych pierwotnej resekcji miększu płucnego, u których możliwe jest zastosowanie uzupełniającego leczenia alektynibem w sytuacji wykrycia wymienionej nieprawidłowości genetycznej.</i></p> <p><b>Komentarz analityków:</b> zmiany spójne z wytycznymi oraz ChPL.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>1.3. Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b></p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <p>(...)</p> <p><b>1.2.4 Wytężne leczenie pooperacyjne ozymertynibem albo alektynibem</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>ChPL:</b> Brak zawężenia wskazania do konkretnych podtypów NDRP.</p> <p><b>Badania:</b> Do badań klinicznych włączano pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością odpowiednich zaburzeń molekularnych (mutacji EGFR w przypadku ozymertynibu oraz rearanżacji genu ALK w przypadku alektynibu), niezależnie od podtypu histologicznego, jednak w praktyce populacja badana była zdominowana przez chorych z gruczolakorakiem, co odzwierciedla epidemiologię tych zaburzeń.</p> <p><b>Wytyczne:</b> Zalecane u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR w przypadku ozymertynibu oraz rearanżacją genu ALK w przypadku alektynibu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Projekt programu lekowego B.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ocena zmian:<br>ChPL / wytyczne / badania / eksperci                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>3) pooperacyjne rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub <b>raka wielkokomórkowego</b> lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub <b>raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu</b> (ang. <i>not otherwise specified – NOS</i>);<br/> Wcześniej obowiązujący zapis – <b>1.8 Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK z zastosowaniem alektynib</b> – rozpoznanie pooperacyjne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>Opinia eksperta:</b> <i>Uzupełniające leczenie pooperacyjne ozymertynibem lub alektynibem powinno dotyczyć wszystkich typów histologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca z odpowiednimi zaburzeniami genetycznymi (mutacje w genie EGFR i rearanżacja genu ALK) – jeżeli wymienione zaburzenia genetyczne są potwierdzone w raku wielkokomórkowym (niezwykle rzadka sytuacja), to uzupełniające stosowanie ozymertynibu lub alektynibu jest uzasadnione.</i><br/> <b>Komentarz analityków:</b> zmiany spójne z wytycznymi, badaniami klinicznymi oraz ChPL.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>1.2. Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b><br/> <b><u>Leczenie pierwszej linii:</u></b><br/> <b>1.2.6 cemiplimabem w skojarzeniu z paklitaksem i pochodną platyny</b><br/> - typ NDRP: rak płaskonabłonkowy <b>lub NOS</b><br/> - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq 1\%</math><br/> <b>1.2.7 cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny</b><br/> - typ NDRP: raki o typach niepłaskonabłonkowych <b>lub NOS</b><br/> - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq 1\%</math><br/> <br/> <u>W stosunku do poprzedniego brzmienia programu</u> – rozdzielono zapisy w zależności do wskazania – wcześniejszy zapis łączył obydwa skojarzenia – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math> – cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub paklitaksem i pochodną platyny</p> | <p><b>ChPL:</b> 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 PDL1 na <math>\geq 1\%</math> 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.<br/> <b>Badania:</b><br/> W badaniu EMPOWER-Lung 3 dobór schematu chemioterapii zależał od badacza i typu histologicznego nowotworu i obejmował: pemetrekse z karboplatiną, pemetrekse z cisplatiną, paklitaksel z karboplatiną lub paklitaksel z cisplatiną. W badaniu nie wyodrębniono wyników w zależności od schematu chemioterapii.<br/> <b>Wytyczne:</b><br/> <b>PTOK 2025:</b> U chorych na raka niepłaskonabłonkowego (stadium IV) skojarzenie cisplatyny z pemetreksesem jest skuteczniejsze od innych schematów CHT.<br/> <b>ESMO 2025:</b> Stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do niepłaskonabłonkowego NSCLC w każdej linii leczenia (I, A)<br/> <b>NCCN 5.2026:</b><br/> Postępowanie w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP w I linii (PD-L1 <math>\geq 1\%</math>-49%),<br/> <u>Rak gruczołowy, wielkokomórkowy, NSCLC NOS:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane: (karboplatyna lub cisplatiną)/pemetrekse + cemiplimab-rwlc (kategoria 1)</li> <li>• Inne zalecane (Other recommended): (karboplatyna lub cisplatiną)/paklitaksel + cemiplimab-rwlc (kategoria 1)</li> </ul> <u>Rak płaskonabłonkowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane: (karboplatyna lub cisplatiną)/paklitaksel + cemiplimab-rwlc (kategoria 1)</li> </ul> <b>Opinia eksperta:</b> brak<br/> <b>Komentarz analityków:</b><br/> Wprowadzona zmiana dotyczy doprecyzowania doboru schematu chemioterapii do typu histologicznego raka płuca. Obecnie rozdzielono schematy w zależności od histologii, zgodnie z wytycznymi PTOK 2025, NCCN 5.2026 oraz ESMO 2025, w których pemetrekse rekomenduje się w raku niepłaskonabłonkowym.<br/> Poprzednio kryterium miało charakter łączny („rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>”), w ramach którego dopuszczano stosowanie cemiplimabu w skojarzeniu zarówno z pemetreksesem i pochodną platyny, jak i paklitaksem i pochodną platyny, bez rozróżnienia histologicznego.</p> |

| Projekt programu lekowego B.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ocena zmian:<br>ChPL / wytyczne / badania / eksperci                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1.4. Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b></p> <p><b><u>Leczenie pierwszej linii przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny</u></b></p> <p><b>1.2.11 atezolizumab w monoterapii</b><br/>(...)</p> <p>3) <b>nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym</b> (resekcja lub radioterapia);</p> <p><u>Zastąpiono wcześniejszy zapis:</u> nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>ChPL:</b> Brak zawężenia wskazania o to kryterium. Podano natomiast informację, że pacjenci z czynnymi przerzutami do mózgu byli wykluczeni z badań klinicznych.</p> <p><b>Badania:</b> w badaniu rejestracyjnym RCT IPSOS wśród kryteriów włączenia wymieniono m.in. „przerzuty do OUN, po spełnieniu odpowiednich warunków, tj. m.in. brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni przed randomizacją lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją (...). Pacjenci, u których podczas skryningu zostały wykryte nowe, bezobjawowe zmiany muszą zostać poddani radioterapii i/lub operacji ukierunkowanej na te zmiany. Po otrzymaniu odpowiedniego leczenia, pacjenci mogą być zakwalifikowani do badania, bez konieczności dodatkowego badania neuroobrazowego przed randomizacją, pod warunkiem spełnienia pozostałych kryteriów włączenia, w tym brak dowodów na progresję choroby OUN.”</p> <p><b>Wytyczne:</b> Wytyczne nie definiują jednoznacznie kryteriów w postaci formalnego wykluczenia chorych z objawowymi przerzutami do OUN, jednak wskazują, że leczenie systemowe, w tym immunoterapia, powinno być rozważane u chorych ze stabilną chorobą OUN, po uprzednim leczeniu miejscowym, natomiast obecność aktywnych lub progresywnych zmian w OUN stanowi przeciwwskazanie do rozpoczęcia takiego leczenia.</p> <p><b>Opinia eksperta:</b> <i>Proponowany zapis jest zgodny z realnymi sytuacjami.</i></p> <p><b>Komentarz analityków:</b> Propozycja uznana za zasadną przez analityków Agencji. Stanowi doprecyzowanie, odzwierciedlone w badaniach i wytycznych klinicznych.</p> |
| <p><b>B. badania wymagane w ramach programu do leczenia w stadium miejscowego zaawansowania</b><br/>(...)</p> <p>obrazowanie (MR lub KT) OUN oraz tomografię komputerową klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii <b>do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w odniesieniu do wszystkich terapii</b> (przyp. analityka: durwalimabem i ozymertynibem.</p> <p>W obowiązującej treści programu uwzględniono następujące zapisy:</p> <p>1.3 <b>ozymertynib</b> – 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);</p> <p>1.19 – <b>durwalumab</b> – brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii);</p> | <p><b>Komentarz analityków:</b> Ujednolicenie zapisów – dodanie zapisu „do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia” dla ozymertynibu oraz durwalumabu. Wprowadzone ograniczenie do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia jest zasadne z punktu widzenia zapewnienia aktualności danych klinicznych. Proponuje się niewielką zmianę zapisów „obrazowanie (MR lub KT) OUN oraz tomografię komputerową klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii <b>oraz</b> do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w odniesieniu do wszystkich terapii.</p> <p>Propozycja uznana za zasadną przez analityków Agencji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>III. LECZENIE MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ</b></p> <p>W ramach proponowanych zmian usunięto zapisy dotyczące kontynuowania leczenia w przypadku wystąpienia oligoprogresji lub nowych zmian w trakcie leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><b>ChPL:</b> Należy zaznaczyć, iż zgodnie z ChPL Opdivo zaleca się, aby kontynuować leczenie (...) niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji. Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Projekt programu lekowego B.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ocena zmian:<br>ChPL / wytyczne / badania / eksperci                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><b>Wytyczne:</b> Odnalezione wytyczne kliniczne dot. leczenia międzybłoniaka płucnej nie odnoszą się do omawianej kwestii.</p> <p><b>Badania:</b> W badaniu CheckMate743 leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. Leczenie mogło być kontynuowane po wystąpieniu progresji, jeśli pacjent był stabilny klinicznie i zdaniem badacza odnosił korzyści kliniczne z leczenia.</p> <p><b>Komentarz analityków:</b> Usunięcie zapisów dotyczących możliwości kontynuacji leczenia w przypadku oligoprogresji lub pojawienia się nowych zmian budzi wątpliwości, biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne oraz zapisy ChPL.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>D. Leczenie w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie</b></p> <p><b>1.2.6 inhibitory kinaz BRAF/MEK – enkorafenib, binimetynib</b></p> <p>wymagania co do wcześniejszej terapii: nieobecność wcześniejszego leczenia systemowego w zaawansowanym raku płuca lub niepowodzenie leczenia z udziałem chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w przypadku chorych po 70 roku życia i <b>chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii opartej na pochodnych platyny niezależnie od wieku</b> dopuszcza się stosowanie monoterapii) lub immunoterapii (niezależnie czy stosowana była w skojarzeniu z chemioterapią czy w sekwencji);</p> <p>1) <b>Zmieniono z:</b> nieobecność wcześniejszego leczenia systemowego w zaawansowanym raku płuca lub niepowodzenie leczenia z udziałem chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w przypadku chorych po 70 roku życia dopuszcza się stosowanie monoterapii) lub immunoterapii (niezależnie czy stosowana była w skojarzeniu z chemioterapią czy w sekwencji);</p> | <p><b>ChPL:</b> Brak zapisów dotyczących dokładnie sprecyzowanej wcześniejszej terapii poprzedzającej zastosowanie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów BRAF/MEK.</p> <p><b>Wytyczne:</b> Wytyczne kliniczne nie odnoszą się jednoznacznie do wymagań dotyczących wcześniejszej terapii poprzedzającej zastosowanie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów BRAF/MEK.</p> <p>Wytyczne NCCN 5.2026. wskazują inhibitory BRAF/MEK (w tym enkorafenib z binimetynibem) jako preferowaną opcję leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją BRAF V600E, natomiast w przypadku wykrycia mutacji w trakcie prowadzonego leczenia systemowego dopuszczają zarówno dokończenie aktualnej terapii, jak i jej przerwanie oraz wdrożenie leczenia ukierunkowanego molekularnie.</p> <p><b>Badania:</b> Do badania klinicznego PHAROS kwalifikowano pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (np. brak wcześniejszego leczenia systemowego zaawansowanej/przerzutowej choroby), LUB którzy otrzymali chemioterapię pierwszego rzutu opartą na platynie LUB leczenie pierwszego rzutu przeciwciałami antyPD-1/ anty-PD-L1 podawanymi samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie.</p> <p><b>Komentarz analityków:</b> Zapis w zakresie monoterapii nie jest jednoznaczny – czy chodzi o zastosowanie pojedynczej chemioterapii czy immunoterapii poprzedzającej enkorafenib + bimetynib. Ewentualna zmiana może zwiększyć dostęp do terapii celowanej u chorych, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii.</p> |
| <p><b>D. Dawkowanie i sposób podawania leków w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie</b></p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnej ChPL.</p> <p><b>Szczególne warunki leczenia</b></p> <p>1) <b>w przypadku stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetaksemem</b> – stosowanie docetakselu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie 6 cykli.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>ChPL:</b> Brak ograniczenia do 6 cykli leczenia we wskazaniu NDRP.</p> <p><b>Badania:</b> Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem był stosowany do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności; w badaniu LUME-Lung 1 nie określono maksymalnej liczby cykli.</p> <p><b>Wytyczne:</b> Nie określają maksymalnej liczby cykli docetakselu.</p> <p><b>Komentarz analityków:</b> Brak ograniczenia liczby cykli w ChPL, badaniach klinicznych oraz wytycznych wskazuje, że leczenie powinno być prowadzone do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W związku z powyższym proponuje się usunięcie zapisu „lub maksymalnie 6 cykli”</p> <p>Proponuje się ujednolicenie zapisów w PL i dodanie w tej części zapisu (na czerwono):</p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnej ChPL. <b>(maksymalny czas leczenia określony w pkt. 2. Określenie czasu leczenia w programie).</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 5. Zestawienie rocznych kosztów ocenianych terapii

W tabeli poniżej zestawiono roczne koszty terapii ocenianymi schematami. Koszty substancji czynnych na podstawie danych z systemu MERL CEZ (dane za okres 3.2025-2.2026; w przypadku wielu opakowań oszacowano koszt ważony ilością zrefundowanej substancji czynnej) oraz informacji o obowiązujących RSS uzyskanej od MZ. Dawkowanie przyjęto na podstawie odpowiednich ChPL oraz wytycznych PTOK (dot. chemioterapii opartej na związkach platyny, o ile w ChPL nie sprecyzowano dawkowania). Na potrzeby obliczeń przyjęto masę ciała 80 kg, powierzchnię ciała 1,7 m<sup>2</sup>, GFR 75 ml/min.

Należy zaznaczyć, że oszacowane koszty mają charakter poglądowy. Rzeczywiste koszty terapii będą zależne od charakterystyki pacjenta oraz długości terapii.

**Tabela 13. Zestawienie rocznych kosztów ocenianych terapii [PLN]**

| Terapia I linii NDRP                                                                       | Koszt roczny |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Alektynib w monoterapii                                                                    | ██████       |
| Atezolizumab w monoterapii                                                                 | ██████       |
| Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny) | ██████       |
| Cemiplimab w monoterapii                                                                   | ██████       |
| Sotorasib w monoterapii                                                                    | ██████       |
| Cemiplimabem w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny                              | ██████       |
| Cemiplimabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny                              | ██████       |
| Ozymertynib w skojarzeniu z chemioterapią                                                  | ██████       |
| Pembrolizumab w monoterapii                                                                | ██████       |
| Pembrolizumab (w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny)                           | ██████       |
| Ttiselizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną)                                | ██████       |
| Ttiselizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny                            | ██████       |

Powyższe oszacowania wskazują, że roczny koszt terapii na pacjenta, w zależności od wybranego schematu wynosi od ok. ██████. Główny koszt terapii stanowią koszty immunoterapii.

W odniesieniu do ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii do maksymalnie 2 lat ekspert wskazał, że aktualnie populacja stosująca leczenie powyżej 2 lat wynosi ok. 24% leczonych w ramach PL B.6 w przypadku NDRP i około 8% leczonych w PL B.6 w przypadku międzybłoniaka opłucnej. Wprowadzenie tej zmiany przyczyni się do zmniejszenia wydatków związanych z funkcjonowaniem PL. Brak jest danych umożliwiających w wiarygodny sposób oszacowanie oszczędności – brak możliwości wydzielenia populacji stosującej poszczególne terapie w ramach pierwszej linii leczenia, brak danych o średnim czasie leczenia powyżej 2 lat, brak danych odnośnie do potencjalnej konieczności powrotu do terapii (odsetek pacjentów i czas do ponownej terapii). W związku z powyższym odstąpiono od szacowania wysokości potencjalnych oszczędności.

Na podstawie opinii eksperta (prof. Maciej Krzakowski) można przyjąć, że wprowadzenie zmian polegających na możliwości leczenia pacjentów z NOS NDRP wiązać się może ze wzrostem liczebności populacji docelowej leczonej poszczególnymi substancjami o ok. 10% („Niedrobnokomórkowy rak płuca NOS jest obecnie rozpoznawany u około 15% chorych, przy czym spośród wymienionych chorych nie w każdym przypadku może być rozważane stosowanie omawianych metod leczenia (np. immunoterapia z chemioterapią i inne opcje terapeutyczne). Uważam, że realnie populacja zwiększy się o około 10%.”). Należy jednak zauważyć, że w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego pacjenci z rozpoznaniem NDRP typu NOS mają dostęp do szeregu terapii, zatem wprowadzenie możliwości stosowania wskazanych terapii u pacjentów z NDRP typu NOS nie wpłynie w znaczący sposób na zwiększenie liczebności populacji leczonej w PL B.6. Ze względu na różnice w kosztach poszczególnych terapii możliwa jest zmiana wydatków na leczenie tej grupy pacjentów. Ze względu na brak danych i niepewności związane z udziałami poszczególnych terapii i ewentualnych zmian w rynku, w związku z poszerzeniem wachlarza dostępnych opcji, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie skutków finansowych

## 6. Piśmiennictwo

| Badania pierwotne i wtórne |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Brahmer 2023</b>        | Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, et al. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41(6):1200-1212. doi:10.1200/JCO.22.01503.                                                                                                            |
| <b>Castro 2023</b>         | de Castro G. Jr. et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in NSCLC With PD-L1 TPS $\geq 1\%$ : KEYNOTE-042. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2023. DOI: 10.1200/JCO.21.02885.                                                                                                                                                                            |
| <b>Gadgeel 2023</b>        | Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Phase III Study of Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: EMPOWER-Lung3. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41(21):3733-3744. doi:10.1200/JCO.22.02554.                                                                                                                                    |
| <b>Garassino 2023</b>      | Garassino M.C. et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous NSCLC: 5-Year Outcomes From KEYNOTE-189. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.01989.                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Gogishvili 2022</b>     | Gogishvili M, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. <i>Nat Med</i> . 2022 Nov;28(11):2374-2380. doi: 10.1038/s41591-022-01977-y. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36008722; PMCID: PMC9671806.                                                                                                          |
| <b>Hirano 2026</b>         | Hirano T. et al. Favorable clinical impact of histological subtype with non-small cell carcinoma-not otherwise specified in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. <i>Respir Investig</i> . 2026 Mar;64(2):101383. doi: 10.1016/j.resinv.2026.101383. Epub 2026 Feb 10.                                                                                           |
| <b>Johnson 2023</b>        | Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41(6):1213-1227. doi:10.1200/JCO.22.00975.                                                                                                            |
| <b>Lu 2021</b>             | Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2021. doi:10.1016/j.jtho.2021.04.003.                                                                                                                                                                         |
| <b>Lu 2024</b>             | Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Final analysis of RATIONALE 304: tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced nonsquamous NSCLC. <i>ESMO Open</i> . 2024. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103791.                                                                                                                                                                     |
| <b>Makharadze 2023</b>     | Makharadze T, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. <i>J Thorac Oncol</i> . 2023 Jun;18(6):755-768. doi: 10.1016/j.jtho.2023.03.008. Epub 2023 Mar 29. Erratum in: <i>J Thorac Oncol</i> . 2025 Jan;20(1):119-121. doi: 10.1016/j.jtho.2023.07.011. PMID: 37001859.                               |
| <b>Miyashita 2021</b>      | Miyashita et al., Efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer with uncommon histology: a propensity-score-matched analysis, <i>BMC Pulm Med</i> (2021) 21:309 <a href="https://doi.org/10.1186/s12890-021-01681-6">https://doi.org/10.1186/s12890-021-01681-6</a>                                                                                                                |
| <b>Pandey 2025</b>         | Pandey T, Bhatti SA. Efficacy and safety of two-year fixed versus continuous immune checkpoint inhibitor therapy in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review. <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> . 2025;74:317. doi:10.1007/s00262-025-04143-8.                                                                                                                          |
| <b>Pandey 2025</b>         | Pandey, T., Bhatti, S.A. Efficacy and safety of two-year fixed versus continuous immune checkpoint inhibitor therapy in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review. <i>Cancer Immunol Immunother</i> <b>74</b> , 317 (2025). <a href="https://doi.org/10.1007/s00262-025-04143-8">https://doi.org/10.1007/s00262-025-04143-8</a>                                                |
| <b>KEYNOTE-407</b>         | Paz-Ares, A., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. KEYNOTE-407; <i>N Engl J Med</i> 2018; VOL. 379 NO. 21; 379:2040-2051 DOI: 10.1056/NEJMoa1810865<br>Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2019;381:2020-2031. doi:10.1056/NEJMoa1910231. |
| <b>Planchard 2023</b>      | Planchard D. et al., Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC, <i>N Engl J Med</i> 2023;389:1935-48., DOI: 10.1056/NEJMoa2306434                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Reck 2021</b>           | Reck M. et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic NSCLC With PD-L1 TPS $\geq 50\%$ : KEYNOTE-024. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.00174.                                                                                                                                                                                              |
| <b>Sezer 2021</b>          | Sezer A, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. <i>Lancet</i> . 2021 Feb 13;397(10274):592-604. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2. PMID: 33581821.                                                                                            |
| <b>Silva 2025</b>          | da Silva IP, Zimmer L, Blay JY, Maio M, Larkin J, Grimm MO, Puri S, Butler MO, Patel S, Thakkar PK, Long GV, Melero I. Retreatment, rechallenge, and escalation with subsequent immune checkpoint inhibitor therapies across cancers after initial failure. <i>ESMO Open</i> . 2025 Nov;10(11):105833.                                                                                                      |
| <b>Skoulidis 2021</b>      | Skoulidis F. et al., Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation, <i>N Engl J Med</i> 2021;384:2371-81., DOI: 10.1056/NEJMoa2103695                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Wang 2021</b>           | Wang J, Lu S, Yu X, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncology</i> . 2021;7(5):709-717. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0366.                                                                                                                                   |
| Wytyczne kliniczne         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ESMO 2022</b>           | Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, Opitz I, Scherpereel A, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: <a href="mailto:clinicalguidelines@esmo.org">clinicalguidelines@esmo.org</a> . Malignant pleural mesothelioma: ESMO                                                                                                                                        |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol. 2022 Feb;33(2):129-142. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.005. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34861373.<br><a href="https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904820-1">https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904820-1</a> (dostęp: 27.05.2026 r.).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ESMO 2025</b>                  | Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2023;34(4):339-357.,<br>Hendriks L, Cortiula F, Martins-Branco D et al, ESMO <i>Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline</i> , v1.2 January 2025, <a href="https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer">https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer</a> |
| <b>ESMO 2026</b>                  | Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. ESMO Living Guideline, v 1.1 March 2026; <a href="https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-early-and">https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-early-and</a> (dostęp: 26.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>NCCN 2026</b>                  | Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v 5.2026, March 13, 2026; <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</a> (dostęp: 26.05.2026 r.).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>NCCN 2026 MPM</b>              | Mesothelioma: Pleural. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2026 — October 3, 2025 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/meso_pleural.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/meso_pleural.pdf</a> (dostęp: 27.05.2026 r.).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>PTOK 2025</b>                  | Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, et al. Nowotwory klatki piersiowej. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja. 2025;11(5):317–358. doi:10.5603/owpk_edu.107249.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Inne</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>AWA Opdivo 2026</b>            | Analiza weryfikacyjna dla wniosku o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/214/AWA/214_AW_Opdivo%20_OTAD.423.2.8.2025_AWA_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/214/AWA/214_AW_Opdivo%20_OTAD.423.2.8.2025_AWA_REOPTR.pdf</a>                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>AWA Braftovi, Mektovi 2026</b> | Analiza weryfikacyjna dla wniosku o objęcie refundacją leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/198/AWA/198_OTAD.423.2.5.2025_Mektovi%20+%20Braftovi_AWA_BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/198/AWA/198_OTAD.423.2.5.2025_Mektovi%20+%20Braftovi_AWA_BIP_REOPTR.pdf</a>                                                                                                                                                                                 |
| <b>ChPL Alecensa</b>              | Charakterystyka Produktu Leczniczego Alecensa (alektynib). Data ostatniej aktualizacji: 31.03.2026 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 28.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ChPL Braftovi</b>              | Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi (enkorafenib). Data ostatniej aktualizacji: 05.11.2025 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 28.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ChPL Docetaxel Accord</b>      | Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord (docetaksel). Data ostatniej aktualizacji: 13.02.2025 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 28.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ChPL Imfinzi</b>               | Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (niwolumab). Data ostatniej aktualizacji: 18.05.2026 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 28.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ChPL Keytruda</b>              | Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (pembrolizumab). Data ostatniej aktualizacji: 22.04.2026 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 28.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>ChPL Libtayo</b>               | Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo (cemipilimab). Data ostatniej aktualizacji: 10.12.2025 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 28.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ChPL Lumykras</b>              | Charakterystyka Produktu Leczniczego Lumykras (sotorasib). Data ostatniej aktualizacji: 03.12.2024 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 27.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ChPL Mektovi</b>               | Charakterystyka Produktu Leczniczego Mektovi (binimetynib). Data ostatniej aktualizacji: 5.11.2025 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 28.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ChPL Opdivo</b>                | Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (niwolumab). Data ostatniej aktualizacji: 08.05.2026 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 28.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ChPL Pemetrexed Accord</b>     | Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetrexed Accord (pemetreksed). Data ostatniej aktualizacji: 30.01.2026 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 27.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ChPL Tagrisso</b>              | Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymertynib). Data ostatniej aktualizacji: 19.01.2026 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 27.05.2026 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ChPL<br/>Tecentriq</b> | Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq (atezolizumab). Data ostatniej aktualizacji: 12.02.2024 r.<br><a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf</a><br>(dostęp: 28.05.2026 r.) |
| <b>ChPL<br/>Tevimbra</b>  | Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra (tiselelizumab). Data ostatniej aktualizacji: 27.05.2026 r.<br><a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf</a><br>(dostęp: 27.05.2026 r.)   |
| <b>ChPL<br/>Vargatef</b>  | Charakterystyka Produktu Leczniczego Vargatef (nintedanib). Data ostatniej aktualizacji: 22.08.20 r.<br><a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf</a><br>(dostęp: 28.05.2026 r.)        |
| <b>ChPL Yervoy</b>        | Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (ipilimumab). Data ostatniej aktualizacji: 21.11.2025 r.<br><a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf</a><br>(dostęp: 28.05.2026 r.)            |

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla okrganiczenia stosowania immunoterapii do 2 lat (data ostatniego wyszukiwania: 28.05.2026 r.)**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                     | Liczba rekordów |
|-----------------|------------------------------|-----------------|
| #1              | immunotherapy AND duration   | 11,536          |
| #2              | NSCLC OR non-small-cell lung | 126,075         |
| #3              | #1 AND #2                    | 514             |

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania dla NDRP typu NOS (data wyszukiwania: 27/05/2026)**

| Baza danych     | Strategia wyszukiwania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wyniki |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Pubmed</b>   | (NSCLC OR "non-small cell lung cancer") AND (NOS OR "not otherwise specified" OR unclassified OR unspecified OR „poorly differentiated") AND (pembrolizumab OR atezolizumab OR cemiplimab OR tislelizumab OR "PD-1" OR "PD-L1" OR immunotherapy OR "immune checkpoint inhibitor" OR osimertinib OR sotorasib OR EGFR OR KRAS)                                                                                                                                        | 121    |
| <b>Cochrane</b> | (NSCLC:ti,ab,kw OR "non small cell lung cancer":ti,ab,kw) AND ("not otherwise specified":ti,ab,kw OR NOS:ti,ab,kw OR unclassified:ti,ab,kw OR unspecified:ti,ab,kw) AND (pembrolizumab:ti,ab,kw OR atezolizumab:ti,ab,kw OR cemiplimab:ti,ab,kw OR tislelizumab:ti,ab,kw OR "PD-1":ti,ab,kw OR "PD-L1":ti,ab,kw OR immunotherapy:ti,ab,kw OR "immune checkpoint inhibitor":ti,ab,kw OR osimertinib:ti,ab,kw OR sotorasib:ti,ab,kw OR EGFR:ti,ab,kw OR KRAS:ti,ab,kw) | 2      |

## 7.2. Proponowany program lekowy

### Załącznik B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)

W ramach programu lekowego wyodrębnia się moduły oraz w ramach poszczególnych modułów wyodrębnia się części zgodnie z poniższym:

- IV. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (NDRP):
  - E. Leczenie w stadiach resekcyjnych;
  - F. Leczenie w stadium miejscowego zaawansowania;
  - G. Leczenie w stadium uogólnienia – immunoterapia;
  - H. Leczenie w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie;
- V. LECZENIE DROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (DRP):
- VI. LECZENIE MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ.

Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego – w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy i zgodnie z kryteriami programu lekowego.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, leczeni dotychczas lekiem dostępnym w programie w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy określony w programie maksymalny czas leczenia w programie.

#### MONITOROWANIE PROGRAMU

- gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 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)) oraz ewentualnie danych z zakresu kryteriów kwalifikowania chorych (histologiczny typ raka płuca, ekspresja PD-L1, stan genów), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

#### ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

| ŚWIADCZENIOBIORCY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (NDRP)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>A. Leczenie w stadiach resekcyjnych NDRP</b><br>W ramach części A finansuje się terapie<br><u>leczenie przedoperacyjne</u><br>1) nivolumabem (w skojarzeniu z chemioterapią);<br><u>leczenie okołoperacyjne</u><br>2) pembrolizumabem (w skojarzeniu z przedoperacyjną chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w monoterapii po zabiegu chirurgicznym);<br><u>wyłączne leczenie pooperacyjne</u><br>3) atezolizumabem w monoterapii;<br>4) pembrolizumabem w monoterapii;<br>5) ozymertynibem w monoterapii; | <b>A. Dawkowanie i sposób podawania leków udostępnianych w stadiach resekcyjnych NDRP</b><br>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnej ChPL (maksymalny czas leczenia określony w pkt. 2. <i>Określenie czasu leczenia w programie</i> ).<br><b>Szczególne warunki rozpoczęcia leczenia:</b><br>1) <b>chorzy kwalifikowani do wyłącznego leczenia pooperacyjnego atezolizumabem albo pembrolizumabem</b> – przebyta pooperacyjna chemioterapia uzupełniająca oparta na | <b>A. Badania wymagane w ramach programu do leczenia w stadiach resekcyjnych NDRP</b><br><b>1. Badania wymagane przy kwalifikacji do programu</b><br>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych (przy kwalifikacji do leczenia pooperacyjnego – pooperacyjne histologiczne potwierdzenie typu NDRP);<br>2) potwierdzenie stanu odpowiednich czynników molekularnych (geny <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> ) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych – potwierdzenie z wykorzystaniem zwalidowanego |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>6) alektynibem w monoterapii<br/>nieodrobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z poniższymi kryteriami.</p> <p><b>2. Kryteria kwalifikacji</b><br/>W celu zakwalifikowania pacjenta do terapii muszą zostać spełnione łącznie kryteria kwalifikacji ogólne oraz kryteria kwalifikacji szczegółowe dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>2.1. Kryteria kwalifikacji ogólne</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek powyżej 18 r.ż.;</li> <li>2) rozpoznanie histologiczne NDRP;</li> <li>3) potwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego przez specjalistę chirurgii klatki piersiowej ocenione przed rozpoczęciem leczenia przedoperacyjnego w ramach zespołu wielodyscyplinarnego – do leczenia przedoperacyjnego i okołooperacyjnego albo przeprowadzona radykalna resekcja guza płuca i limfadenektomia (cecha R0 wg 8. wersji klasyfikacji TNM) – do leczenia pooperacyjnego;</li> <li>4) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>5) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ordynowanego leku oraz ewentualnych terapii skojarzonych – zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>6) czynność narządów i układu krwiotwórczego umożliwiające leczenie – zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>7) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>8) nieobecność aktywnych chorób stanowiących przeciwwskazanie do terapii;</li> <li>9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych wymagających aktywnego leczenia.</li> </ol> <p><b>2.2. Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b></p> <p><b>2.2.1. Przedoperacyjne leczenie nivolumabem (w skojarzeniu z chemioterapią):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II-IIIa+IIIB (tylko dla T2-T4 N2) według 9. wersji klasyfikacji TNM;</li> <li>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych <math>\geq 1\%</math>;</li> <li>3) nieobecność wariantów patogennych w genie EGFR, ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż typ płaskonabłonkowy.</li> </ol> <p><b>2.2.2. Okołooperacyjne leczenie pembrolizumabem (w skojarzeniu z przedoperacyjną chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w monoterapii po zabiegu chirurgicznym):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIa lub IIIB (N2) według 9. wersji klasyfikacji TNM;</li> <li>2) nieobecność wariantów patogennych w genie EGFR, ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż typ płaskonabłonkowy;</li> <li>3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 – każda wartość ekspresji.</li> <li>4) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i niepoddawani radioterapii NDRP.</li> </ol> <p><b>2.2.3. Wyłączne leczenie pooperacyjne atezolizumabem albo pembrolizumabem:</b></p> | <p>2) pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, zakończona w okresie do 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;</p> <p>3) <b>chorzy kwalifikowani do wyłącznego leczenia pooperacyjnego ozymertynibem</b> – rozpoczęcie leczenia ozymertynibem do 10 tygodni od zabiegu chirurgicznego (chorzy nieotrzymujący chemioterapii uzupełniającej) lub do 26 tygodni od zabiegu chirurgicznego (chorzy otrzymujący chemioterapię uzupełniającą);</p> <p>3) <b>chorzy kwalifikowani do wyłącznego leczenia pooperacyjnego alektynibem</b> – rozpoczęcie leczenia alektynibem do 12 tygodni od zabiegu chirurgicznego.</p> | <p>testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) potwierdzenie stopnia ekspresji białka PD-L1 zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych – potwierdzenie z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>4) badania obrazowe przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>b) tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans ośrodkowego układu nerwowego do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia – dot. kwalifikacji do: <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedoperacyjnego leczenia nivolumabem;</li> <li>- okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem;</li> <li>- wyłącznego leczenia pooperacyjnego alektynibem</li> </ul> </li> <li>c) pozytonowa tomografia emisyjna do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia – dot. kwalifikacji do: <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedoperacyjnego leczenia nivolumabem;</li> <li>- okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem</li> </ul> </li> </ol> <p>5) badanie elektrokardiograficzne do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</p> <p>6) badania laboratoryjne do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>g) oznaczenie T3, T4 i TSH – dot. kwalifikacji do: <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedoperacyjnego leczenia nivolumabem;</li> <li>- okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem</li> <li>- wyłącznego leczenia pooperacyjnego atezolizumabem;</li> </ul> </li> </ol> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1) pooperacyjne rozpoznanie histologiczne typu niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) pooperacyjny stopień zaawansowania potwierdzony na podstawie badania patomorfologicznego: II, IIIA lub IIIB z cechą N2 według 9. wersji klasyfikacji TNM;</p> <p>3) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego z zastosowaniem immunoterapii</p> <p>4) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PD-L1 <math>\geq</math> 50% dla atezolizumabu;</li> <li>- PD-L1 &lt; 50% dla pembrolizumabu</li> </ul> <p>5) nieobecność wariantów patogennych w genie EGFR, ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż typ płaskonabłonkowy</p> <p><b>2.2.4. Wyłączne leczenie pooperacyjne ozymertynibem albo alektynibem</b></p> <p>1) pooperacyjne rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub <b>raka wielkokomórkowego</b> lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub <b>raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified – NOS)</b>;</p> <p>2) pooperacyjny stopień zaawansowania potwierdzony na podstawie badania patomorfologicznego od IB do III według 9. wersji klasyfikacji TNM;</p> <p>3) potwierdzenie obecności odpowiedniego wariantu patogennego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mutacja w genie EGFR (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.) dla ozymertynibu</li> <li>- rearanżacja genu ALK dla alektynibu;</li> </ul> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z zasadami stosowania leków oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3. Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p>Określenie maksymalnego czasu leczenia w programie:</p> <p>1) przedoperacyjne leczenie nivolumabem (w skojarzeniu z chemioterapią) – maksymalnie 3 cykle;</p> <p>2) okołooperacyjne leczenie pembrolizumabem (w skojarzeniu z przedoperacyjną chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w monoterapii po zabiegu chirurgicznym) – maksymalnie 4 cykle przedoperacyjne oraz maksymalnie 12 miesięcy leczenia pooperacyjnego;</p> <p>3) wyłączne leczenie pooperacyjne atezolizumabem – maksymalnie 12 miesięcy;</p> <p>4) wyłączne leczenie pooperacyjne pembrolizumabem – maksymalnie 12 miesięcy;</p> <p>5) wyłączne leczenie pooperacyjne ozymertynibem – maksymalnie 36 miesięcy;</p> <p>6) wyłączne leczenie pooperacyjne alektynibem – maksymalnie 24 miesiące.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu obrazowym ocenionej według aktualnych kryteriów RECIST;</p> |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyłącznego leczenia pooperacyjnego pembrolizumabem;</li> </ul> <p>h) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej – dot. kwalifikacji do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyłącznego leczenia pooperacyjnego alektynibem.</li> </ul> <p>7) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>2. Badania wymagane do monitorowania terapii</b></p> <p><b>2.1. Przedoperacyjne leczenie nivolumabem albo okołooperacyjne leczenie pembrolizumabem</b></p> <p>1) tomografia komputerowa z objęciem nadbrzusza po 2 cyklu leczenia przedoperacyjnego i do 30 dni przed leczeniem chirurgicznym;</p> <p>2) tomografia komputerowa z objęciem nadbrzusza w terminie do 30 dni przed rozpoczęciem pooperacyjnego leczenia, a następnie co 2 miesiące do końca leczenia – dot.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem;</li> </ul> <p>3) badanie elektrokardiograficzne co 2 cykle leczenia;</p> <p>4) badania laboratoryjne przed każdym podaniem chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> </ul> <p>5) oznaczenie T3, T4 i TSH co 2 cykle immunoterapii;</p> <p>6) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>2.2. Wyłączne leczenie pooperacyjne atezolizumabem albo pembrolizumabem</b></p> <p>1) tomografia komputerowa z objęciem nadbrzusza co 3 miesiące w trakcie leczenia;</p> <p>2) elektrokardiografia co 3 miesiące leczenia</p> <p>3) badania laboratoryjne co 4-6 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, następnie co 3 miesiące leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> </ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2) wystąpienie poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) obniżenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>4) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>5) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL lub podjęcie przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania;</p> <p>6) przerwanie stosowania leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- na dłużej niż 12 tyg. wskutek wystąpienia działań niepożądanych leczenia – dotyczy niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu;</li> <li>- na dłużej niż 8 tyg. – dotyczy ozymertynibu oraz alektynibu;</li> </ul> <p>7) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>g) oznaczenie T3, T4 i TSH;</p> <p>4) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>2.3. Wyłączne leczenie pooperacyjne ozymertynibem albo alektynibem</b></p> <p>1) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, następnie co 6 miesięcy leczenia;</p> <p>2) tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans ośrodkowego układu nerwowego co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, następnie co 6 miesięcy;</p> <p>3) elektrokardiografia co 3 miesiące leczenia;</p> <p>4) badania laboratoryjne co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, następnie co 3 miesiące leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>g) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu;</li> </ul> <p>5) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> |
| <p><b>B. Leczenie w stadium miejscowego zaawansowania</b></p> <p>W ramach części B finansuje się terapie:</p> <p><u>leczenie konsolidujące</u></p> <p>1) ozymertynibem po radiochemioterapii</p> <p>2) durwalumabem po chemioradioterapii</p> <p>niedrobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z poniższymi kryteriami.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>W celu zakwalifikowania pacjenta do terapii muszą zostać spełnione łącznie kryteria kwalifikacji ogólne oraz kryteria kwalifikacji szczegółowe dla poszczególnych terapii.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><b>B. Dawkowanie i sposób podawania leków w stadium miejscowego zaawansowania</b></p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnej ChPL (maksymalny czas leczenia określony w pkt. 2. <i>Określenie czasu leczenia w programie</i>).</p> <p><b>Szczególne warunki rozpoczęcia leczenia:</b></p> <p><b>Chorzy kwalifikowani do leczenia konsolidującego ozymertynibem lub durwalumabem po radiochemioterapii/chemioradioterapii</b> – leczenie ozymertynibem lub durwalumabem musi być rozpoczynane nie później niż po 6 tygodniach od zakończenia radioterapii.</p> | <p><b>B. Badania wymagane w ramach programu do leczenia w stadium miejscowego zaawansowania</b></p> <p><b>1. Badania wymagane przy kwalifikacji do programu</b></p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;</p> <p>2) potwierdzenie stanu odpowiednich czynników molekularnych (geny EGFR lub ALK) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych – potwierdzone z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji ogólne</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek powyżej 18 r.ż.;</li> <li>2) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>3) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ordynowanego leku oraz ewentualnych terapii skojarzonych – zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>4) czynność narządów i układu krwiotwórczego umożliwiające leczenie – zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>5) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>6) nieobecność aktywnych chorób stanowiących przeciwwskazanie do terapii;</li> <li>7) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych wymagających aktywnego leczenia.</li> </ol> <p><b>1.2. Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b></p> <p><b>1.2.1. leczenie konsolidujące ozymertynibem po radiochemioterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub z przewagą raka wielkomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified – NOS);</li> <li>2) obecność mutacji aktywującej w genie EGFR (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.);</li> <li>3) stopień zaawansowania klinicznego III według 8. wersji klasyfikacji TNM;</li> <li>4) nieobecność progresji choroby po chemioradioterapii ustalona na podstawie badania tomografii komputerowej klatki piersiowej wykonanej w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii.</li> </ol> <p><b>1.2.2. leczenie konsolidujące durwalumabem po chemioradioterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);</li> <li>2) wykluczenie obecności wariantów patogennych w genie EGFR i ALK;</li> <li>3) zaawansowanie kliniczne w stopniu III według 8. wersji klasyfikacji TNM;</li> <li>4) nieobecność progresji choroby po chemioradioterapii ustalona na podstawie badania tomografii komputerowej klatki piersiowej wykonanej w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii.</li> </ol> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z zasadami stosowania leków oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3. Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p>Określenie maksymalnego czasu leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) leczenie konsolidujące durwalumabem po chemioradioterapii – maksymalnie 12 miesięcy.</li> </ol> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie progresji potwierdzonej w badaniu obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST;</li> </ol> | <p>Wymaga się, aby przeprowadzona była radykalna chemioradioterapia jednoczasowa z zastosowaniem chemioterapii opartej na pochodnych platyny (możliwość kwalifikowania chorych poddanych sekwencyjnej chemioradioterapii w dawkach radykalnych pod warunkiem odstąpienia od jednoczasowej chemioradioterapii z uzasadnionych klinicznie i udokumentowanych powodów zgodnych z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK określającymi dokładne przeciwwskazania do jednoczasowej chemioradioterapii).</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>3) aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>4) obrazowanie (MR lub KT) OUN oraz tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>4) badanie elektrokardiograficzne do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia</li> <li>5) badania laboratoryjne do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>g) oznaczenie T3, T4 i TSH – dot. kwalifikacji do leczenia konsolidującego durwalumabem;</li> </ol> </li> <li>6) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p><b>2. Badania wymagane do monitorowania terapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza:       <ul style="list-style-type: none"> <li>- co 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia, a następnie co 6 miesięcy w trakcie aktywnego leczenia – dot. leczenia konsolidującego ozymertynibem;</li> <li>- co 3 miesiące – dot. leczenia konsolidującego durwalumabem;</li> </ul> </li> <li>2) badanie tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu ośrodkowego układu nerwowego co 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia, a następnie co 6 miesięcy w trakcie aktywnego leczenia – dot. leczenia konsolidującego ozymertynibem</li> <li>3) elektrokardiografia co 3 miesiące leczenia;</li> <li>4) badania laboratoryjne co 1 miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, następnie co 3 miesiące leczenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> </ol> </li> </ol> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2) wystąpienie poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) obniżenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>4) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>5) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji;</p> <p>6) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualną ChPL lub podjęcie przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania;</p> <p>7) przerwanie stosowania leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- na dłużej niż 8 tyg. – dotyczy ozymetynibu;</li> <li>- na dłużej niż 12 tyg. – dotyczy durwalumabu;</li> </ul> <p>8) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>g) oznaczenie T3, T4 i TSH – dot. leczenia konsolidującego durwalumabem;</p> <p>5) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>C. Leczenie w stadium uogólnienia – immunoterapia</b></p> <p>W ramach części C finansuje się</p> <p><u>leczenie pierwszej linii:</u></p> <p>12) pembrolizumabem w monoterapii;</p> <p>13) atezolizumabem w monoterapii;</p> <p>14) cemiplimabem w monoterapii;</p> <p>15) pembrolizumabem (w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny);</p> <p>16) pembrolizumabem (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną);</p> <p>17) cemiplimabem (w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny);</p> <p>18) niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny);</p> <p>19) durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny);</p> <p>20) tislelizumabem (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny);</p> <p>21) tislelizumabem (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną);</p> <p><u>leczenie pierwszej linii przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny</u></p> <p>22) atezolizumabem w monoterapii;</p> <p><u>leczenie drugiej i kolejnej linii:</u></p> <p>23) niwolumabem w monoterapii;</p> <p>24) atezolizumabem w monoterapii;</p> <p>25) tislelizumabem w monoterapii (po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny)</p> <p>niedrobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z poniższymi kryteriami.</p> <p><b>3. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>W celu zakwalifikowania pacjenta do terapii muszą zostać spełnione łącznie kryteria kwalifikacji ogólne oraz kryteria kwalifikacji szczegółowe dla poszczególnych terapii.</p> | <p><b>C. Dawkowanie i sposób podawania leków w stadium uogólnienia – immunoterapia</b></p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnej ChPL (maksymalny czas leczenia określony w pkt. 2. <i>Określenie czasu leczenia w programie</i>).</p> | <p><b>C. Badania wymagane w ramach programu do leczenia w stadium uogólnienia – immunoterapia</b></p> <p><b>1. Badania wymagane przy kwalifikacji do programu</b></p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;</p> <p>2) potwierdzenie stanu odpowiednich czynników molekularnych (geny <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych – potwierdzone z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) potwierdzenie stopnia ekspresji białka PD-L1 zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych – potwierdzone z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>4) badania obrazowe przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>b) tomografia komputerowa innych narządów podlegających ocenie RECIST do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>c) tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans ośrodkowego układu nerwowego do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia – dot. kwalifikacji do leczenia pierwszej linii atezolizumabem w monoterapii, przy</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Do leczenia zakwalifikowani mogą być wyłącznie chorzy, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia z powodu choroby zaawansowanej. Wyjątek mogą stanowić chorzy, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymali immunoterapię lub immunochemioterapię jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, leczenie lub immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii) i nie potwierdzono progresji choroby do czasu zakończenia leczenia uzupełniającego/ konsolidującego oraz stwierdzono nawrót choroby po upływie co najmniej 12 miesięcy od ostatniej dawki immunoterapii lub</li> <li>otrzymali immunoterapię z powodu zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca, zakończono leczenie po 2 latach i nie potwierdzono progresji choroby do czasu zakończenia leczenia oraz stwierdzono progresję choroby po upływie nie mniej niż 6 miesięcy od ostatniej dawki immunoterapii i nie występują kliniczne przeciwwskazania do stosowania immunoterapii.</li> </ul> <p>W przypadku chorych z mutacją V600E w genie BRAF, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymywali enkorafenib z bibimetynibem, możliwe jest zastosowanie immunochemioterapii podczas drugiej linii leczenia w sytuacji progresji choroby po wykorzystaniu leczenia pierwszej linii enkorafenibem i binimetynibem.</p> <p><b>3.1. Kryteria kwalifikacji ogólne</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>ocena ekspresji białka PD-L1 – dotyczy kwalifikacji do leczenia I linii;</li> <li>wykluczenie obecności wariantów patogennych w genach EGFR, ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);</li> <li>stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</li> <li>obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST;</li> <li>nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</li> <li>wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG, wyjątek atezolizumab w monoterapii przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny stopień 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</li> <li>nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</li> </ol> |  | <p>przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>badanie elektrokardiograficzne do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia</li> <li>badania laboratoryjne do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>oznaczenie T3, T4 i TSH;</li> </ol> </li> <li>inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p><b>2. Badania wymagane do monitorowania terapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>badania obrazowe: <ol style="list-style-type: none"> <li>tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza co 3 miesiące;</li> <li>tomografia komputerowa innych narządów podlegających ocenie RECIST co 3 miesiące;</li> </ol> </li> <li>badanie elektrokardiograficzne co 3 miesiące;</li> <li>badania laboratoryjne co 4-6 tygodni (tj. co 2 cykle immunoterapii lub immunochemioterapii) przez pierwsze 3 miesiące i następnie co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>oznaczenie T3, T4 i TSH;</li> </ol> </li> <li>badania laboratoryjne – przed każdym podaniem chemioterapii skojarzonej: <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> </ol> </li> </ol> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ordynowanego leku oraz ewentualnych terapii skojarzonych – zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych wymagających aktywnego leczenia lub niekontrolowanych stosowanym leczeniem.</p> <p><b>3.2. Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b></p> <p><b><u>Leczenie pierwszej linii:</u></b></p> <p><b>3.2.1. pembrolizumabem lub atezolizumabem lub cemiplimabem w monoterapii</b></p> <p>1) typ NDRP: rak płaskonabłonkowy lub raki o typach niepłaskonabłonkowych <b>lub NOS</b></p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq</math> 50%,</p> <p><b>3.2.2. tislelizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny</b></p> <p>1) typ NDRP: raki o typach niepłaskonabłonkowych <b>lub NOS</b></p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq</math> 50%</p> <p><b>3.2.3. pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny</b></p> <p>1) typ NDRP: raki o typach niepłaskonabłonkowych <b>lub NOS</b></p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>&lt;</math> 50%</p> <p><b>3.2.4. pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną</b></p> <p>1) typ NDRP: rak płaskonabłonkowy lub NOS</p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>&lt;</math> 50%</p> <p><b>3.2.5. niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny</b></p> <p>1) typ NDRP: rak płaskonabłonkowy lub raki o typach niepłaskonabłonkowych lub NOS</p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>&lt;</math> 50%</p> <p><b>3.2.6. cemiplimabem w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny</b></p> <p>1) typ NDRP: rak płaskonabłonkowy lub NOS</p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq</math> 1%</p> <p><b>3.2.7. cemiplimabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny</b></p> <p>1) typ NDRP: raki o typach niepłaskonabłonkowych lub NOS</p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 <math>\geq</math> 1%</p> <p><b>3.2.8. durwalumabem z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny</b></p> <p>1) typ NDRP: rak płaskonabłonkowy lub NOS</p> |  | <p>5) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 &lt; 50%</p> <p><b>3.2.9. durwalumabem z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny</b></p> <p>1) typ NDRP: raki o typach niepłaskonabłonkowych</p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: PD-L1 &lt; 50%</p> <p><b>3.2.10. tislelizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną</b></p> <p>1) typ NDRP: rak płaskonabłonkowy</p> <p>2) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych: każdy znany status PD-L1</p> <p><b><u>Leczenie pierwszej linii przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny</u></b></p> <p><b>3.2.11. atezolizumab w monoterapii</b></p> <p>1) wszystkie typy NDRP;</p> <p>2) obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny zgodnie z wytycznymi postępowania;</p> <p>3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (resekcja lub radioterapia);</p> <p>4) nieobecność przerzutów w wątrobie;</p> <p>5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych – każdy znany status PD-L1.</p> <p><b><u>Leczenie drugiej i kolejnej linii:</u></b></p> <p><b>3.2.12. niwolumabem lub atezolizumabem w monoterapii</b></p> <p>1) wszystkie typy NDRP;</p> <p>2) udokumentowane niepowodzenie leczenia chemioterapią;</p> <p>3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych – każdy znany status PD-L1.</p> <p><b>3.2.13. tislelizumabem w monoterapii</b></p> <p>1) wszystkie typy NDRP;</p> <p>2) udokumentowane niepowodzenie leczenia chemioterapią – wymagane uprzednie leczenie schematami z pochodnymi platyny;</p> <p>3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją białka PD-L1 na komórkach nowotworowych – każdy znany status PD-L1.</p> <p><b>4. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z zasadami stosowania leków oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3. Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p>Określenie maksymalnego czasu leczenia w programie:</p> <p>1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w chorobie zaawansowanej jest prowadzone przez maksymalnie 2 lata podczas pierwszej linii leczenia (leczenie drugiej linii – do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności).</p> <p><b>5. Kryteria wyłączenia</b></p> |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1) wystąpienie progresji potwierdzonej w badaniu obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST uwzględniając, iż:</p> <p>a) w przypadku progresji wcześniej obecnych zmian lub 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 (warunek konieczny – możliwość przeprowadzenia leczenia z wykorzystaniem stereotaktycznej radioterapii wysokodawkowej lub resekcji);</p> <p>b) w przypadku progresji wcześniej istniejących lub pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego (radioterapia całego mózgowia, stereotaktyczna radioterapia wysokodawkowa lub resekcja)</p> <p>2) wystąpienie poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) obniżenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>4) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>5) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji;</p> <p>6) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualną ChPL lub podjęcie przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania;</p> <p>7) przerwanie stosowania leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- na dłużej niż 12 tyg. – dotyczy wszystkich inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych;</li> </ul> <p>8) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>D. Leczenie w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie</b><br/>W ramach części D finansuje się</p> <p><u>leczenie pierwszej linii – mutacja aktywująca w genie EGFR:</u></p> <p>2) afatynib w monoterapii;</p> <p>3) ozymertynib w monoterapii;</p> <p>4) ozymertynib (w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i pemetreksed);</p> <p><u>leczenie pierwszej linii – aktywująca insercja w eksonie 20. w genie EGFR</u></p> <p>5) amiwantamab dożylny (w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem)</p> <p><u>leczenie pierwszej linii – aktywująca delecja w eksonie 19. lub substytucja p.L858R w eksonie 21. EGFR</u></p> <p>6) amiwantamab podskórny w skojarzeniu z lazertynibem</p> <p><u>leczenie drugiej lub kolejnych linii – mutacja aktywująca w genie EGFR</u></p> <p>7) ozymertynib w monoterapii;</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>D. Dawkowanie i sposób podawania leków w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie</b></p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnej ChPL.</p> <p><b>Szczególne warunki leczenia</b></p> <p>1) <b>w przypadku stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetaksemem</b> – stosowanie docetakselu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie 6 cykli.</p> | <p><b>D. Badania wymagane w ramach programu do leczenia w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie</b></p> <p><b>1. Badania wymagane przy kwalifikacji do programu</b></p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;</p> <p>2) potwierdzenie stanu lub obecności odpowiednich wariantów patogennych genów <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> lub <i>KRAS</i> lub <i>BRAF V600E</i> zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych – potwierdzone z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>leczenie drugiej lub kolejnych linii – mutacja T790M w genie EGFR</u><br/>8) ozymertynib w monoterapii;<br/><u>leczenie pierwszej lub kolejnych linii – rearanżacja genów ALK lub ROS</u><br/>9) kryzotynib w monoterapii;<br/><u>leczenie pierwszej lub kolejnych linii – rearanżacja genu ALK</u><br/>10) alektynib w monoterapii;<br/>11) brygatynib w monoterapii;<br/>12) lorlatynib w monoterapii;<br/><u>leczenie pierwszej lub kolejnych linii – rearanżacja genu ROS1</u><br/>13) entrektynib w monoterapii;<br/><u>leczenie drugiej lub kolejnych linii – mutacja G12C w genie KRAS</u><br/>14) sotorasib w monoterapii;<br/><u>leczenie pierwszej lub kolejnej linii – mutacja V600E w genie BRAF</u><br/>15) enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem<br/>niedrobnokomórkowego raka płuca.<br/><u>leczenie drugiej lub kolejnej linii</u><br/>16) nintedanib (w skojarzeniu z docetakselem)<br/>niedrobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z poniższymi kryteriami.</p> <p><b>2. Kryteria kwalifikacji</b><br/>W celu zakwalifikowania pacjenta do terapii muszą zostać spełnione łącznie kryteria kwalifikacji ogólne oraz kryteria kwalifikacji szczegółowe dla poszczególnych terapii. Ogólne kryteria kwalifikacji nie dotyczą leczenia nintedanibem.</p> <p><b>2.1. Kryteria kwalifikacji ogólne</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne typu NDRP: raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub z przewagą raka wielkokomórkowego <b>lub NOS</b>;</li> <li>2) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia) (w przypadku nawrotu po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym ozymertynibem lub alektynibem kryterium czasu bez nawrotu wynosi co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego);</li> <li>3) potwierdzenie określonego wariantu patogennego (określone na wstępie części D programu);</li> <li>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST;</li> <li>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</li> <li>6) wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG (w przypadku zastosowania ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią według</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>3) badania obrazowe przed rozpoczęciem leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>b) tomografia komputerowa innych narządów podlegających ocenie RECIST do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia</li> </ol> </li> <li>4) badanie elektrokardiograficzne do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>5) echokardiografia serca – dot. leczenia enkorafenibem z binimetynibem;</li> <li>6) badania laboratoryjne do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>g) oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej – dot. leczenia enkorafenibu z binimetynibem;</li> <li>h) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</li> </ol> </li> <li>7) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p><b>2. Badania wymagane do monitorowania terapii</b></p> <p><b>2.1. Inhibitory EGFR, ALK, ROS1, KRAS, przeciwciało przeciwko EGFR-MET</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania obrazowe: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza – co 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia, a następnie co 6 miesięcy;</li> <li>b) tomografia komputerowa innych narządów podlegających ocenie RECIST – co 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia, a następnie co 6 miesięcy;</li> <li>c) badanie tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu ośrodkowego układu nerwowego – co 6 miesięcy;</li> </ol> </li> <li>2) badanie elektrokardiograficzne – co 3 miesiące leczenia przez pierwszy rok leczenia, następnie co 6 miesięcy;</li> <li>3) echokardiografia serca – dot. leczenia enkorafenibem z binimetynibem – w zależności od sytuacji klinicznej);</li> </ol> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed: sprawność 0-1 wg WHO lub ECOG);</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania danego produktu leczniczego albo chemioterapii opartej o pochodne platyny i pemetreksedu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych wymagających aktywnego leczenia lub niekontrolowanych stosowanym leczeniem.</p> <p><b>2.2. Kryteria kwalifikacji szczegółowe do terapii</b></p> <p><b>2.2.1. inhibitory szlaku EGFR – afatynib, ozymertynib, amiwantamab</b></p> <p>1) wymagania co do wcześniejszej terapii:</p> <p>a) chorzy dotychczas nieleczeni z powodu choroby zaawansowanej lub przerzutowej – leczenie pierwszej linii – ozymertynib, afatynib;</p> <p>b) chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR – ozymertynib;</p> <p>c) chorzy z niepowodzeniem chemioterapii – ozymertynib</p> <p><b>2.2.2. przeciwciężko przeciwko EGFR-MET – amiwantamab dożylny, amiwantamab podskórny w skojarzeniu z lazertynibem</b></p> <p>1) wymagania co do wcześniejszej terapii – chorzy dotychczas nieleczeni z powodu choroby zaawansowanej lub przerzutowej – leczenie pierwszej linii – amiwantamab dożylny, amiwantamab podskórny w skojarzeniu z lazertynibem;</p> <p><b>2.2.3. inhibitory szlaku ALK – kryzotynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib</b></p> <p>1) wymagania co do wcześniejszej terapii:</p> <p>a) chorzy dotychczas nieleczeni z powodu choroby zaawansowanej lub przerzutowej – leczenie pierwszej linii – lorlatynib, alektynib, brygatynib, kryzotynib;</p> <p>b) chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia alektynibem lub brygatynibem – lorlatynib;</p> <p>c) chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia kryzotynibem – alektynib, brygatynib;</p> <p>d) chorzy z niepowodzeniem chemioterapii – kryzotynib, alektynib, brygatynib;</p> <p><b>2.2.4. inhibitory szlaku ROS1 – kryzotynib, entrektynib</b></p> <p>1) wymagania co do wcześniejszej terapii:</p> <p>a) chorzy dotychczas nieleczeni z powodu choroby zaawansowanej lub przerzutowej – leczenie pierwszej linii – kryzotynib, entrektynib;</p> <p>b) chorzy z niepowodzeniem chemioterapii – kryzotynib, entrektynib;</p> <p><b>2.2.5. inhibitor szlaku KRAS – sotorasib</b></p> <p>1) wymagania co do wcześniejszej terapii:</p> |  | <p>4) badania laboratoryjne – co 1 miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, następnie co 3 miesiące leczenia, przypadku leczenia amiwantamabem w skojarzeniu z lazertynibem badania powinny być wykonywane przed podaniem amiwantamabu w tygodniach 1. i 5., a następnie co 3 miesiące:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>g) oznaczenie T3, T4 i TSH;</p> <p>h) lipidogram – w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>i) aktywność kinazy fosfokreatynowej – w przypadku alektynibu albo brygatynibu albo enkorafenibu z binimetynibem;</p> <p>2) badania laboratoryjne – dot. leczenia skojarzonego ozymertynibem z chemioterapią oraz amiwantamabem z chemioterapią – przed każdym cyklem chemioterapii w tym przed pemetreksedem stosowanym w monoterapii:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>3) badanie okulistyczne, w tym dna oka, w razie wskazań klinicznych – dot. terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem;</p> <p>4) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>2.2. Inhibitor angiokinaz – nintedanib</b></p> <p>1) badania obrazowe:</p> <p>a) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza – co 2 cykle chemioterapii docetaksel z nintedanibem przez 6 cykli leczenia, a następnie co 3 miesiące (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>a) chorzy z niepowodzeniem leczenia pierwszej linii (chemioterapia lub chemioimmunoterapia lub immunoterapia) u chorych z mutacją G12C w genie KRAS – sotorasib;</p> <p><b>2.2.6. inhibitory kinaz BRAF/MEK – enkorafenib, binimetynib</b></p> <p>1) wymagania co do wcześniejszej terapii: nieobecność wcześniejszego leczenia systemowego w zaawansowanym raku płuca lub niepowodzenie leczenia z udziałem chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w przypadku chorych po 70 roku życia i chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii opartej na pochodnych platyny niezależnie od wieku dopuszcza się stosowanie monoterapii) lub immunoterapii (niezależnie czy stosowana była w skojarzeniu z chemioterapią czy w sekwencji);</p> <p><b>2.2.7. inhibitor angiokinaz – nintedanib</b></p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne typu NDRP: raka gruczołowego;</p> <p>2) wykluczenie wariantów patogennych w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, resekcja);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (resekcja, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);</p> <p>9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL;</p> <p>13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych aktualnie leczonych lub niekontrolowanych stosowanym leczeniem.</p> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z zasadami stosowania leków oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3. Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia</b></p> |  | <p>b) badanie tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu ośrodkowego układu nerwowego – co 12 miesięcy;</p> <p>2) badanie elektrokardiograficzne – co 3 miesiące;</p> <p>3) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1) wystąpienie progresji potwierdzonej w badaniu obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST uwzględniając, iż:</p> <p>c) w przypadku progresji wcześniej obecnych zmian lub pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF/MEK, przeciwciałem przeciwko EGFR-MET dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (warunek konieczny – możliwość przeprowadzenia leczenia z wykorzystaniem stereotaktycznej radioterapii wysokodawkowej lub resekcji);</p> <p>d) w przypadku progresji wcześniej istniejących lub pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF/MEK, przeciwciałem przeciwko EGFR-MET dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego (radioterapia całego mózgowia, stereotaktyczna radioterapia wysokodawkowa lub resekcja)</p> <p>2) wystąpienie poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>4) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>5) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji;</p> <p>6) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualną ChPL lub podjęcie przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania;</p> <p>7) przerwanie stosowania leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- na dłużej niż 12 tyg. – dotyczy inhibitorów: EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF/MEK;</li> <li>- na dłużej niż 8 tyg. – dotyczy nintedanibu, przeciwciała przeciw EGFR-MET;</li> </ul> <p>8) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>II. LECZENIE DROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (DRP):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>W ramach modułu II finansuje się <u>leczenie pierwszej linii</u></p> <p>1) atezolizumabem (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji)</p> <p>2) durwalumabem (w skojarzeniu z cisplatiną lub karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji)</p> <p>3) serplulimabem (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji)</p> <p>drobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z poniższymi kryteriami.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnej ChPL.</p> <p><b>Szczególne warunki leczenia</b></p> <p><b>W przypadku leczenia DRP atezolizumabem lub durwalumabem lub serplulimabem</b> – dopuszcza się profilaktyczną radioterapię ośrodkowego układu nerwowego w trakcie stosowania atezolizumabu lub durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).</p> | <p><b>1. Badania wymagane przy kwalifikacji do programu</b></p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie drobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) badania obrazowe przed rozpoczęciem leczenia:</p> <p>a) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>2) zaawansowanie kliniczne w stadium choroby rozległej (IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM);</li> <li>3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST;</li> <li>4) wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</li> <li>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>7) nieobecność przeciwwskazań do stosowania danego produktu leczniczego albo chemioterapii skojarzonej określonych w ChPL</li> <li>8) czynność narządów umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych wymagających aktywnego leczenia lub niekontrolowanych stosowanym leczeniem;</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z zasadami stosowania leków oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3. Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST;</li> <li>2) wystąpienie poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>3) obniżenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</li> <li>4) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</li> <li>5) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez regresji;</li> <li>6) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualną ChPL lub podjęcie przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania;</li> <li>7) przerwanie stosowania leków:       <ul style="list-style-type: none"> <li>- na dłużej niż 12 tyg. – dotyczy wszystkich inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych;</li> </ul> </li> <li>8) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</li> </ol> |  | <ol style="list-style-type: none"> <li>b) tomografia komputerowa innych narządów podlegających ocenie RECIST do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia</li> <li>c) tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans ośrodkowego układu nerwowego do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) elektrokardiografia do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>4) badania laboratoryjne do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>g) oznaczenie T3, T4 i TSH;</li> </ol> </li> <li>5) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p><b>2. Badania wymagane do monitorowania terapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania obrazowe:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza – co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</li> <li>b) tomografia komputerowa innych narządów podlegających ocenie RECIST – co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</li> <li>c) tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans ośrodkowego układu nerwowego – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</li> </ol> </li> <li>2) badania laboratoryjne – przed każdym cyklem chemioterapii skojarzonej, a w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia immunoterapią) co 3 miesiące:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> </ol> </li> </ol> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                          | d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;<br>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;<br>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;<br>g) oznaczenie T3, T4 i TSH;<br>3) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>III. LECZENIE MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>W ramach modułu III finansuje się leczenie pierwszej linii:</p> <p>2) niwolumabem w skojarzeniu z ipilumabem międzybłoniaka opłucnej, zgodnie z poniższymi kryteriami.</p> <p><b>3. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego;</li> <li>2) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (resekcja, radioterapia);</li> <li>3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST;</li> <li>4) wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</li> <li>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>7) nieobecność aktywnych chorób stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii;</li> <li>8) czynność narządów umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych wymagających aktywnego leczenia.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>4. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z zasadami stosowania leków oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3. Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p>Określenie maksymalnego czasu leczenia w programie:</p> <p><b>1) stosowanie niwolumabu i ipilimumabu jest prowadzone przez maksymalnie 2 lata.</b></p> <p><b>5. Kryteria wyłączenia</b></p> | <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnej ChPL.</p> | <p><b>1. Badania wymagane przy kwalifikacji do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;</li> <li>2) badania obrazowe przed rozpoczęciem leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>h) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>i) tomografia komputerowa innych narządów podlegających ocenie RECIST do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia</li> </ol> </li> <li>3) elektrokardiografia do 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>4) badania laboratoryjne do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>g) oznaczenie T3, T4 i TSH;</li> </ol> </li> <li>5) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p><b>2. Badania wymagane do monitorowania terapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania obrazowe: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza co 3 miesiące leczenia;</li> <li>b) tomografia komputerowa innych narządów podlegających ocenie RECIST co 3 miesiące leczenia;</li> </ol> </li> <li>2) elektrokardiografia co 3 miesiące leczenia;</li> </ol> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST;</li><li>2) wystąpienie poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li><li>3) obniżenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</li><li>4) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</li><li>5) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji;</li><li>6) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualną ChPL lub podjęcie przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania;</li><li>7) przerwanie stosowania leków:<ul style="list-style-type: none"><li>- na dłużej niż 12 tyg. – dotyczy wszystkich inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych;</li></ul></li><li>8) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</li></ul> |  | <ul style="list-style-type: none"><li>3) badania laboratoryjne co 6 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, następnie co 3 miesiące leczenia:<ul style="list-style-type: none"><li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li><li>b) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li><li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li><li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li><li>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li><li>f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li><li>g) oznaczenie T3, T4 i TSH;</li></ul></li><li>4) inne badania obrazowe i laboratoryjne w zależności od sytuacji klinicznej.</li></ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 7.3. Załącznik C.49

#### Załącznik C.49. PEMETREKSED

| Lp. | NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ,<br>JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA | KOD ICD-10 | NAZWA ICD-10                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-----------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | PEMETREKSED                                                     | C34        | NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA<br>w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem:<br>1) gruczolakoraka płuca lub<br>2) wielkomórkowego raka płuca, lub<br>3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych |
| 2.  | PEMETREKSED                                                     | C45        | MIĘDZYBŁONIAK                                                                                                                                                                                                                                           |