



Opinia Rady Przejrzystości
nr 90/2026 z dnia 1 czerwca 2026 roku
w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym
B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” za wyjątkiem zapisów dotyczących:

- 1) możliwości warunkowego powrotu do immunoterapii po jej przerwaniu po 2 latach w stadium uogólnienia NDRP;*
- 2) wprowadzenia ograniczenia leczenia docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem do maksymalnie 6 cykli;*
- 3) usunięcie zapisów umożliwiających kontynuację leczenia w przypadku oligoprogresji lub pojawienia się nowych zmian we wskazaniu międzybłoniak opłucnej.*

Uzasadnienie

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy kompleksowych zmian treści programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) – załącznik B.6 oraz zmian w załączniku do katalogu chemioterapii dla substancji czynnej pemetreksed – załącznik C.49. 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 pemetrekselem i pochodną platyny,
- tislelizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny,
- cemiplimabem w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny,
- cemiplimabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny,

oraz wtórnej do powyższych zmian modyfikacji załącznika chemioterapii C.491 PEMETREKSED (umożliwienie leczenia pemetrekselem 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.

Zmiany uznane za zasadne wraz z uwagami Rady odnośnie ich doprecyzowania

1) Zasadność przerywania immunoterapii w stadium uogólnienia NDRP po 2 latach leczenia

W przypadku 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: 1) pembrolizumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, paklitakselem i karboplatiną; 2) cemiplimabu w monoterapii oraz w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny; 3) niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. 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 ramach przeglądu systematycznego 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 istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów w zależności od przyjętej strategii leczenia. W badaniach Ardin 2023 oraz Kobayashi 2023 (badania RWE włączone do przeglądu Pandey 2025) nie odnotowano istotnych 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 immuno zależne (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 ≥ 3) pojawia się relatywnie wcześnie w trakcie terapii, dlatego wydłużanie leczenia ponad 2 lata nie zawsze przekłada się na proporcjonalny wzrost toksyczności wysokiego stopnia. Wnioski z przeglądu 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.

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.

2) Zasadność przerywania immunoterapii po 2 latach leczenia w przypadku międzybłoniaka opłucnej bez możliwości powrotu do terapii;

Proponowana zmiana dotycząca ograniczenia czasu leczenia międzybłoniaka opłucnej jest zgodna z zapisami ChPL Opdivo (niwolumabp) 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.

3) Zasadność 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.

4) Uznano za zasadną zmianę zapisów w kryteriach włączenia m.in. do terapii atezolizmabem, alektynibem 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. W niektórych fragmentach proponowanego programu lekowego nadal 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.

5) Uznano za zasadną 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.” Rada proponuje doprecyzowanie zapisów i zmianę treści na: „z wyłączeniem pacjentów, u których leczenie tymi lekami jest finansowane w ramach trwających badań klinicznych”.

6) W monitorowaniu leczenia 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)) 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. Dla zapewnienia możliwości prawidłowej interpretacji oraz prowadzenia analiz porównawczych konieczne jest systematyczne i ujednolicone zbieranie danych dotyczących istotnych czynników prognostycznych, dlatego Rada proponuje nadanie zapisowi brzmienia: „oraz danych dotyczących kryteriów kwalifikacji chorych, obejmujące: histologiczny typ raka płuca, ekspresję PD-L1 oraz status molekularny”.

7) W kryteriach włączenia dla alektynibu stosowanego w leczeniu radykalnym w proponowanych zmianach usunięcie zapisu dotyczącego braku wcześniejszego leczenia chemioterapią lub radioterapią, co jest spójne z ChPL i z wytycznymi.

8) W zakresie rozszerzenia refundacji dla ozymertynibu oraz alektynibu do typów histologicznych raka wielkomórkowego oraz NDRP bez określonego podtypu (NOS), co jest spójne z wynikami badań klinicznych, obowiązującymi wytycznymi oraz zapisami ChPL. Uwzględnienie rzadziej występujących podtypów, takich jak rak wielkomórkowy czy NOS, pozostaje uzasadnione w przypadkach potwierdzenia właściwych zmian genetycznych.

9) 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.

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)”, co stanowi doprecyzowanie poprzedniego zapisu.

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) W części D. Leczenie w stadium uogólnienia – leczenie ukierunkowane molekularnie 1.2.6 inhibitory kinaz BRAF/MEK – enkorafenib, binimetynib, zasadne jest dodanie zapisu „chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii opartej na pochodnych platyny niezależnie od wieku”. Jednakże 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. Zapis w zakresie monoterapii wymaga doprecyzowania, czy dotyczy zastosowania pojedynczej chemioterapii czy immunoterapii poprzedzającej enkorafenib + bimetynib.

Zmiany uznane za niezasadne:

1) Uznano za niezasadne w stadium uogólnienia NDRP możliwość warunkowego powrotu do immunoterapii po jej przerwaniu po 2 latach

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 NDRP. 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.

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. 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.

Nie odnaleziono bezpośredniej informacji o możliwości ponownego stosowania immunoterapii (z powodu zaawansowanego NDRP 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. Dodatkowo 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.

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 rechALLENGE/re-treatment 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.

2) Uznano za niezadane usunięcie zapisów umożliwiających kontynuację leczenia w przypadku oligoprogresji lub pojawienia się nowych zmian budzi wątpliwości we wskazaniu międzybłoniak płucnej, 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.

3) 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.

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), co jest objęte odrębną opinią Rady Przejrzystości nr 91/2026 z dnia 1 czerwca 2026 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461), z uwzględnieniem opracowania nr: OTLI.4121.1.2026 „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)«”; data ukończenia: 29 maja 2026 r.