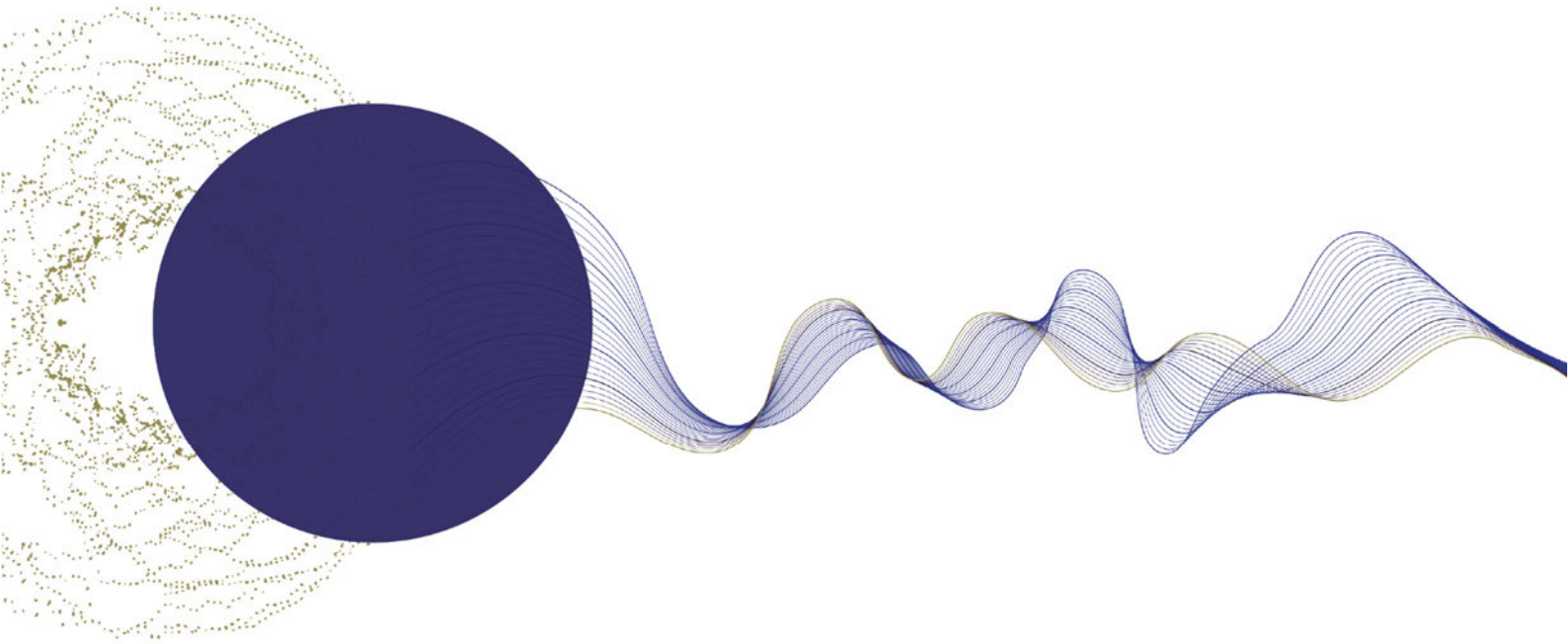


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu okołooperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca

WERSJA 1.0
MARZEC 2026, KRAKÓW

[redacted]

hta consulting

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 24 marca 2026 roku

[redacted]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeOne Medicines Poland Sp. z o.o.

ul. T. Czackiego 15/17

00-043 Warszawa

[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów ... 4
1. Wstęp ... 5
1.1. Cel analizy problemu zdrowotnego ... 5
2. Problem zdrowotny ... 6
2.1. Definicja i klasyfikacja ... 6
2.2. Epidemiologia ... 7
2.2.1. Świat i Europa ... 7
2.2.2. Polska ... 8
2.3. Etiopatogeneza ... 12
2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie ... 13
2.4.1. Przebieg choroby ... 13
2.4.2. Diagnostyka ... 14
2.4.3. Ocena stopnia zaawansowania ... 15
2.4.4. Stan sprawności pacjenta ... 18
2.5. Rokowanie ... 18
2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne ... 20
2.7. Leczenie ... 20
2.7.1. Postępowanie terapeutyczne ... 20
2.7.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ... 23
3. Wytyczne praktyki klinicznej ... 25
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych ... 28
4.1. Status refundacyjny w Polsce ... 28
4.2. Rekomendacje agencji HTA ... 30
5. Aktualna praktyka kliniczna ... 32
6. Definiowanie problemu decyzyjnego ... 33
6.1. Populacja ... 33
6.2. Interwencja ... 33
6.3. Komparator ... 33
6.4. Punkty końcowe ... 34
6.5. Metodyka ... 35
7. Charakterystyka interwencji i komparatorów ... 36
7.1. Tislelizumab ... 36
7.2. Pembrolizumab ... 41
Bibliografia ... 51
Spis tabel, wykresów, rysunków ... 54

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CDA-AMC/CADTH	Kanadyjska Agencja HTA *(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)*
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej *(Eastern Cooperative Oncology Group)*
EMA	Europejska Agencja Leków *(European Medicines Agency)*
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology)*
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Agency*)
HAS	Francuska Agencja HTA (*Haute Autorité de Santé*)
HTA	Ocena technologii medycznych (*Health Technology Assessment*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych *(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)*
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (*Intention to Treat Analysis*)
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Brytyjska Agencja HTA (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)
PBAC	Australijska Agencja HTA (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (*Programmed death receptor 1*)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (*Programmed death-ligand 1*)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SMC	Szkocka agencja HTA *(Scottish Medicine Consortium)*
TIS	Tislelizumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia *(Worlsd Health Organization)*
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu zdrowotnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie tislelizumabu (produkt leczniczy Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania II–IIIA.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono:

- opis problemu zdrowotnego,
- wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w Polsce i na świecie,
- aktualną praktykę kliniczną w Polsce,
- aktualny status refundacyjny i rejestracyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- podsumowanie rekomendacji dotyczących finansowania terapii tislelizumabem wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- wybór opcji terapeutycznych z uzasadnieniem, z którymi należy porównać terapię tislelizumabem w analizach oceny technologii medycznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Rak płuca (ang. *lung cancer*) jest oskrzelopochodnym nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych dróg oddechowych. W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) rak płuca jest przypisany do kodu C34, a w wersji 11 do kodu 2C25 [1, 2].

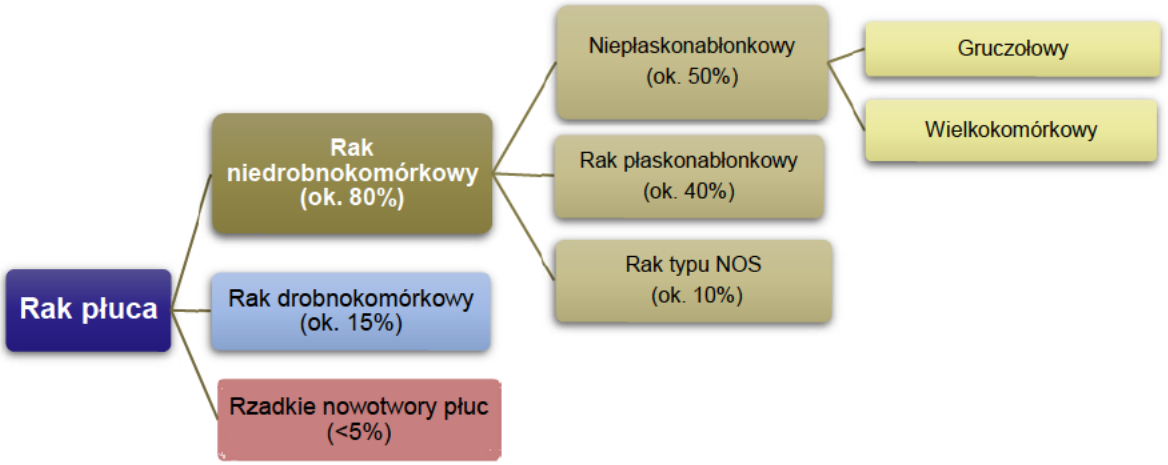
Ze względu na różnice w histologii wyróżnia się 2 główne typy raka płuca tj.:

- raka drobnokomórkowego, który stanowi około 15% rozpoznań [3],
- oraz stanowiącego znaczną większość, bo około 80% wszystkich rozpoznań raka niedrobnokomórkowego (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*) [4].

W obrębie NDRP wyróżnia się z kolei następujące podtypy:

- niepłaskonabłonkowy (około 50% przypadków), do którego zaliczany jest rak gruczołowy (nazywany także gruczolakorakiem), rak wielkokomórkowy oraz inne nowotwory płuc,
- płaskonabłonkowy (około 40% przypadków),
- rak płuca bez określonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*, około 10% przypadków) [4].

Rysunek 1.
Podział histologiczny raka płuca. Opracowanie własne na podstawie [3, 4]



2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanej populacji, w niniejszym rozdziale przedstawione zostały najlepsze dostępne dane dotyczące chorobowości, zapadalności oraz umieralności z powodu NDRP. Poniżej przedstawione dane dotyczą wszystkich podtypów raka płuca, w tym NDRP stanowiącego ok. 80% wszystkich rozpoznań raka płuca (ICD-10: C34).

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z tymi danymi GLOBOCAN 2022 (*Global Cancer Observatory*) rak płuca to trzeci po raku piersi i raku jelita grubego najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie. W 2022 roku 5-letnia chorobowość na raka płuca wynosiła ponad 3 mln przypadków, w tym ponad 600 tys. dotyczyło przypadków w Europie. Około 60% przypadków zachorowań dotyczy mężczyzn (Tabela 1) [5].

Tabela 1.
Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [5]

Płeć	Chorobowość					
	1-roczna		3-letnia		5-letnia	
	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
			Świat			
Mężczyźni	783 326	19,7	1 500 339	37,8	1 898 235	47,8
Kobiety	494 661	12,6	1 014 391	25,9	1 323 226	33,8
Ogółem	1 277 987	16,2	2 514 730	31,9	3 221 461	40,9
			Europa			
Mężczyźni	156 373	43,3	297 436	82,3	374 455	103,7
Kobiety	89 608	23,2	182 049	47,1	235 714	61,0
Ogółem	245 981	32,9	479 485	64,1	610 169	81,6

ZAPADALNOŚĆ

Dane epidemiologiczne zebrane w bazie GLOBOCAN wskazują, że w 2022 roku odnotowano niemal 2,5 miliona nowych przypadków raka płuca, w tym prawie pół miliona w Europie. Współczynnik standaryzowany ze względu na wiek (ASR; ang. *age-standardized ratio*) liczony na 100 tys. przypadków wskazuje, że zapadalność na raka płuca w Europie jest wyższa niż zapadalność w skali światowej (28,8 vs 23,6) (Tabela 2) [5].

Tabela 2.
Zapadalność na raka płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [5]

Płeć	Zapadalność		
	Liczba przypadków	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.
Świat			
Kobiety	908 630	23,2	16,2
Mężczyźni	1 572 045	39,6	32,1
Ogółem	2 480 675	31,5	23,6
Europa			
Kobiety	167 236	43,3	17,9
Mężczyźni	317 070	87,8	42,4
Ogółem	484 306	64,8	28,8

UMIERALNOŚĆ

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów zarówno na świecie jak i w Europie. W 2022 był przyczyną około 2 milionów zgonów na świecie oraz blisko 400 tys. w Europie (Tabela 3) [5].

Tabela 3.
Umieralność na raka płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [5]

Płeć	Umieralność		
	Liczba przypadków	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.
Świat			
Kobiety	584 228	14,9	9,8
Mężczyźni	1 233 241	31,0	24,8
Ogółem	1 817 469	23,1	16,8
Europa			
Kobiety	124 563	32.2	12,4
Mężczyźni	251 006	69,5	32,6
Ogółem	375 569	50,2	21,4

2.2.2. Polska

CHOROBOWOŚĆ

Najbardziej aktualne dane epidemiologiczne obejmujące populację Polski przedstawia raport Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz baza GLOBOCAN 2022. Raport KRN wskazuje, że rak płuca jest trzecim najczęstszym nowotworem wśród mężczyzn i szóstym najczęstszym wśród kobiet (na podstawie 5-letniej chorobowości), a 5-letnia i 10-letnia chorobowość raka płuca wynosi odpowiednio blisko 34 tys. i ponad 45 tys. [6]. Zgodnie z danymi raportowanymi w GLOBOCAN 2022 rak płuca jest

czwartym najbardziej rozpowszechnionym nowotworem w Polsce, a 5-letnia chorobowość wyniosła prawie 39 tys. (Tabela 4, Tabela 5) [5].

Tabela 4.
Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [5]

Płeć	Chorobowość					
	1-roczne		3-letnia		5-letnia	
	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Kobiety	6038	31,0	12 307	63,3	15 957	82,0
Mężczyźni	9501	52,0	18 088	98,9	22 776	124,6
Ogółem	15 539	41,2	30 395	80,5	38 733	102,6

Tabela 5.
Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) wg danych KRN [6]

Płeć	Chorobowość 5-letnia (2017–2021)	Chorobowość 10-letnia (2012–2021)
Kobiety	14 797	19 984
Mężczyźni	18 943	25 280
Ogółem	33 740	45 264

ZAPADALNOŚĆ

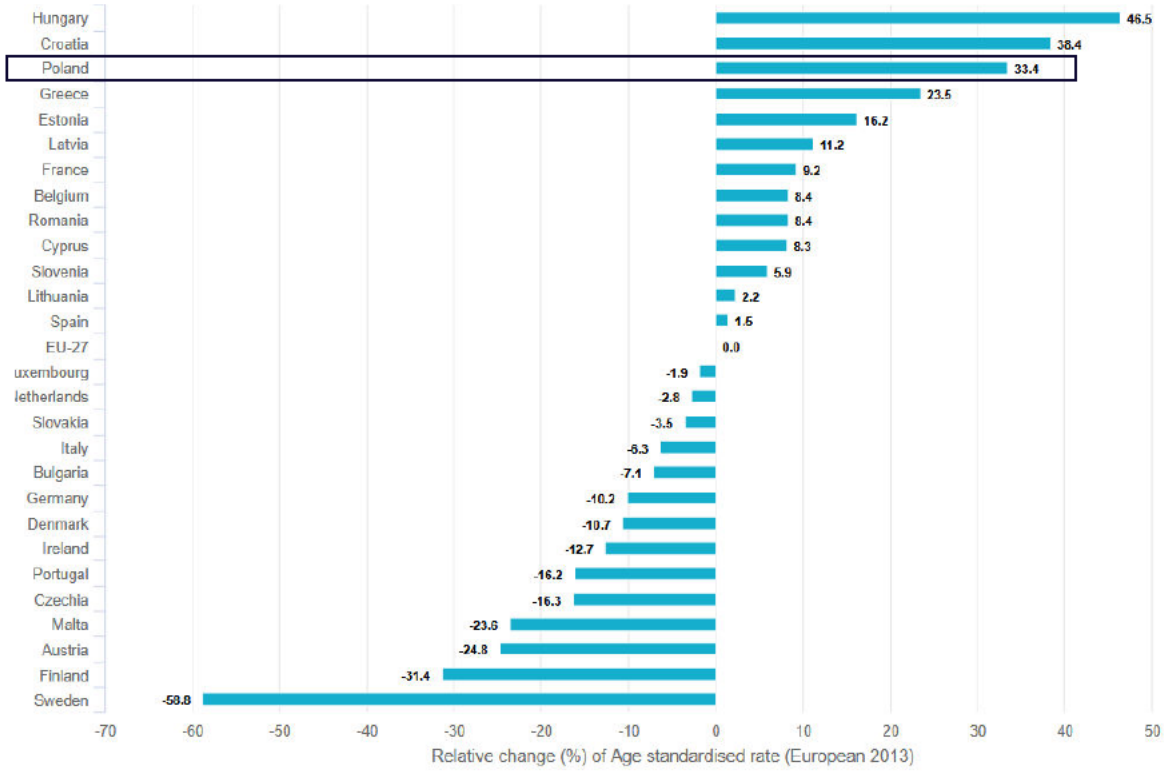
Według danych KRN w 2023 roku w Polsce odnotowano ponad 21 tys. zachorowań na raka płuca. Biorąc pod uwagę zakładany na około 80% udział NDRP w ogólnej liczbie przypadków raka płuca można szacować, że w Polsce w 2023 NDRP rozpoznano u blisko17 tys. osób (Tabela 6) [7]. W raporcie Szwedzkiego Instytutu Ekonomiki Zdrowia (IHE; ang. *The Swedish Institute for Health Economics*) autorzy, bazując na danych KRN, wskazują, że w Polsce w latach 2000–2021 zachorowalność na raka płuca wśród mężczyzn zmniejszyła się o 22%, natomiast wśród kobiet odnotowano aż 95-procentowy wzrost liczby zachorowań [8]. Dane z 2022 roku, zawarte w Europejskim Systemie Informacji o Raku (ang. *European Cancer Information System*; ECIS), wskazują, że zapadalność na raka płuca w Polsce jest wyższa od średniej dla Unii Europejskiej, ponadto w Polsce notuje się odpowiednio trzeci i szósty najwyższy wskaźnik zapadalności na raka płuc wśród mężczyzn i kobiet w Unii Europejskiej (Wykres 1; Wykres 2) [9].

Tabela 6.
Zapadalność na raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2023 roku na podstawie danych KRN [7]

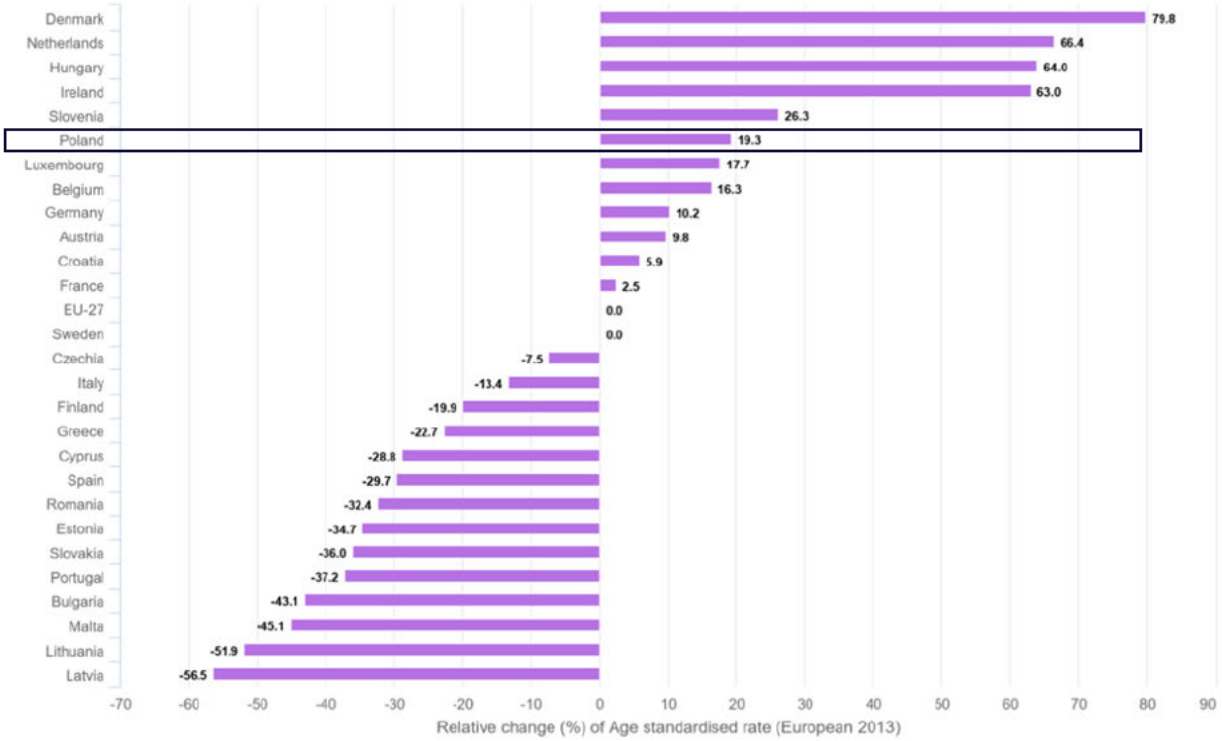
Płeć	Zapadalność			
	Liczba przypadków		Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.[b]
	Rak płuca	NDRP[a]		
Kobiety	8791	7033	45,1	40,1
Mężczyźni	12 254	9803	67,3	77,0
Ogółem	21 045	16 836	bd	bd

a) Obliczenia własne przy założeniu, że NDRP stanowi 80% przypadków nowotworów złośliwych płuca.
b) standaryzacja względem populacji europejskiej.

Wykres 1.
Zapadalność na raka płuca wśród mężczyzn w krajach Unii Europejskiej w 2022 roku według ECIS [9]



Wykres 2.
Zapadalność na raka płuca wśród kobiet w krajach Unii Europejskiej w 2022 roku według ECIS [9]



UMIERALNOŚĆ

Dane KRN z 2023 roku oraz GLOBOCAN 2022 wskazują, że rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2022 roku z powodu raka płuca zmarło ponad 26 tys. osób, natomiast wg KRN w 2023 rak płuca był przyczyną ponad 22 tys. zgonów. Przy założeniu, że NDRP stanowi 80% przypadków nowotworów złośliwych płuca z powodu NDRP w 2022 roku zmarło opierając się na danych GLOBOCAN niemal 21 tys. osób a opierając się na danych KRN w 2023 roku NDRP spowodował w Polsce prawie 18 tys. zgonów (Tabela 7) [5, 6].

Tabela 7.
Umieralność na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN i KRN [5, 6]

Płeć	Umieralność			
	Liczba przypadków		Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.[b]
	Rak płuca	NDRP[a]		
GLOBOCAN 2022				
Kobiety	9439	7551	48,5	19,7
Mężczyźni	16 596	13 277	90,8	44,7
Ogółem	26 035	20 828	69,0	30,5
KRN 2023				
Kobiety	8602	6882	44,1	16,6
Mężczyźni	13 553	10 842	74,4	35,3
Ogółem	22 155	17 724	bd	bd

a) Obliczenia własne przy założeniu, że NDRP stanowi 80% przypadków nowotworów złośliwych płuca.
b) W przypadku danych GLOBOCAN standaryzacja względem populacji światowej, w przypadku KRN standaryzacja względem populacji europejskiej.

PACJENCI Z RESEKCYJNYM NDRP W STADIUM ZAAWANSOWANIA II–IIIA

Jak zaznaczono wyżej, 80% przypadków raka płuca to NDRP. Spośród pacjentów z NDRP około 20% jest diagnozowanych w stadium możliwym do leczenia operacyjnego. W ramach badania obserwacyjnego Zbytniewski 2023 przedstawiono dane dotyczące polskich pacjentów z NDRP, którzy zostali poddani resekcji nowotworu w latach 2007–2020. Odsetek pacjentów z NDRP w stadiach II-IIIA wśród pacjentów poddanych resekcji wynosił 48% (Tabela 8) [10].

Tabela 8.
Liczba pacjentów z resekcyjnym NDRP w zależności od stadium choroby– publikacja Zbytniewska 2023 [10]

Stadium	Liczba pacjentów	Odsetek
IA1	633	1,99%
IA2	3898	12,27%
IA3	3610	11,36%
IB	7121	22,41%

Stadium	Liczba pacjentów	Odsetek
IIA	2565	8,07%
IIB	6726	21,17%
IIIA	5863	18,45%
IIIB	1361	4,28%
Razem	31 777	100,00%
II + IIIA	**15 154**	**48%**

2.3. Etiopatogeneza

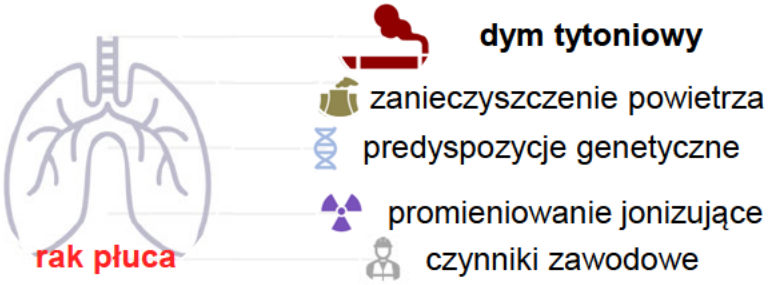
NDRP powstaje z komórek nabłonka wyścielającego drogi oddechowe na skutek aktywacji onkogenów (EGFR, KRAS) lub unieczynnienia genów supresorowych (m.in. TP53, LRP1B i RB). Głównym czynnikiem rozwoju raka płuca (ok. 85–90%) są zawarte w dymie tytoniowym substancje rakotwórcze, które łącząc się kowalencyjnie z DNA prowadzą do błędnej replikacji i powstawania mutacji [11]. Zaprzestanie palenia stopniowo, w czasie do kilkunastu lat, zmniejsza ryzyko zachorowania, niemniej nigdy nie wraca do poziomu równego osobom niepalącym. Ryzyko zachorowania zwiększa również ekspozycja na dym tytoniowy spowodowana przebywaniem przed długi czas w zadymionych pomieszczeniach. Szacuje się, że bierne palenie wywołuje ok. 30% przypadków zachorowań na raka płuca u osób niepalących, które mieszkają z palaczami oraz ok. 25% zachorowań w grupie pozostałych niepalących osób [12]. Szczególnie związany z narażeniem na dym tytoniowy jest zaliczający się do NDRP rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*). Do powstania tego typu raka płuca dochodzi w wyniku płaskonabłonkowej metaplazji nabłonka gruczołowego wyścielającego oskrzela [12, 13].

Innym istotnym czynnikiem etiologicznym raka płuca w Polsce jest duże zanieczyszczenie powietrza, również w pomieszczeniach zamkniętych. Jedną z substancji zwiększających ryzyko zachorowania jest radon, pierwiastek chemiczny z grupy gazów szlachetnych, który może kumulować się w budynkach. Jego stężenie jest zależne od zawartości w powierzchniowej warstwie gleby oraz od konstrukcji budynku. Do czynników w mniejszym stopniu wpływających na ryzyko rozwoju nowotworów płuc zalicza się:

- predyspozycje genetyczne,
- ryzyko zawodowego narażenia na azbest, niektóre substancje chemiczne i metale ciężkie,
- promieniowanie jonizujące [12].

Wymienione czynniki mogą nasilać kancerogenne działanie dymu tytoniowego [12].

Rysunek 2.
Czynniki ryzyka rozwoju raka płuca (opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2024)[12]



2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie

2.4.1. Przebieg choroby

Wczesna faza NDRP często przebiega bezobjawowo. Do wykrycia choroby może dojść przypadkowo lub w trakcie przesiewowego badania tomografii komputerowej (TK). Brak początkowych objawów powoduje częste rozpoznanie choroby w wysokim stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe). U każdego chorego z podejrzeniem raka płuca zalecane jest, poza badaniem obrazowym klatki piersiowej, badanie podmiotowe i przedmiotowe [3, 12].

Objawy podmiotowe raka płuca można podzielić na 3 główne kategorie:

- objawy związane z miejscowym wzrostem:
  - przewlekły kaszel – występuje u >50% chorych, najczęściej wśród osób długotrwale narażonych na dym tytoniowy, u palaczy może nastąpić zmiana charakteru kaszlu
  - duszność, świszczący oddech (30-40%),
  - ból w klatce piersiowej (25-30%),
  - krwioplucie (15-30%),
  - nawracające zapalenie płuc,
  - objawy świadczące o rozprzestrzenieniu raka na sąsiednie narządy m.in. chrypka, osłabienie kończyny górnej, zaburzenia rytmu serca;
- objawy związane z przerzutami w odległych narządach:
  - powiększenie węzłów chłonnych,
  - ból kości, złamania – przerzuty w kościach,
  - ból głowy, objawy neurologiczne (np. drgawki), zmiany w osobowości – przerzuty w OUN,
  - nudności, spadek masy ciała, ból nadbrzusza – przerzuty w wątrobie;
- objawy ogólnoustrojowe i zespoły paranowotworowe:
  - zmęczenie, osłabienie,
  - jadłowstręt, utrata masy ciała,

- stan podgorączkowy,
- zespoły paranowotworowe – wynikające z aktywności wydzielniczej komórek nowotworowych (Tabela 9) [3, 12].

Objawy przedmiotowe raka płuca różnią się w zależności od stopnia zaawansowania i lokalizacji nowotworu. Zaawansowanemu stadium choroby mogą towarzyszyć:

- powiększenie wątroby,
- neuropatia obwodowa,
- uciskowa bolesność kości,
- palce pałeczkowate,
- powiększenie regionalnych i odległych węzłów chłonnych,
- objawy zespołu żyły głównej górnej, zapalenia płuc, płynu w jamie opłucnej lub worku osierdziowym [12, 13].

Tabela 9.
Wybrane zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca [12]

Rodzaj zaburzeń	Objawy
Endokrynologiczne	Zespół Cushinga, hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny
Skórne	Zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina układowa, rogowacenie brunatne
Naczyniowe	Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia, wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych
Hematologiczne	Niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
Nerwowo-mięśniowe	Encefalopatie, zwyrodnienie kory móżdżku, neuropatie obwodowe, zapalenie wielomięśniowe
Kostne	Osteoartropatia przerostowa

2.4.2. Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne w raku płuca rozpoczyna się od badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta. Poza wywiadem w kierunku występujących objawów lekarz określa stopień narażenia pacjenta na czynniki ryzyka raka płuca, w tym palenie tytoniu, występowanie nowotworu w rodzinie oraz ekspozycję na substancje szkodliwe. W ramach badania przedmiotowego ocenia się objawy związane ze zwężeniem światła oskrzeli, określa się obwód węzłów chłonnych, występowanie płynów w płucach, powiększenie wątroby i ocenia obecność objawów paranowotworowych. Wczesna diagnostyka raka płuca obejmuje również morfologię krwi i badanie ogólne moczu [3].

W kolejnych krokach procesu diagnostycznego przeprowadzane są badania obrazowe, w tym m.in. badanie rentgenowskie (RTG), tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej. Wykryte zmiany nowotworowe poddawane są analizie patomorfologicznej, która umożliwia postawienie ostatecznej diagnozy z określeniem typu histologicznego raka płuca [3].

Aktualne postępowanie diagnostyczne poza określeniem typu histologicznego nowotworu uwzględnia badania molekularne, które umożliwiają określenie zmian cytogenetycznych wpływających na dobór odpowiedniej terapii w leczeniu choroby. W ramach oceny biomarkerów molekularnych przeprowadza się różne techniki m.in.:

- ilościowa łańcuchowa reakcja polimerazy (qPCR; ang. *quantitative polimerase chain reaction*, qPCR), zwana również jako PCR w czasie rzeczywistym (PCR; ang. *Real-time* PCR),,
- fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH; ang. *fluorescent in situ hybridization*),
- sekwencjonowanie następnej generacji (NGS; ang. *Next Generation Sequencing*) – przeznaczone do kompleksowej analizy molekularnej w raku płuca umożliwiającej jednoczasową detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, amplifikacje, fuzje genowe) w pojedynczym oznaczeniu [14].

Powyżej wymienione badania pozwalają na zidentyfikowanie m.in. mutacji EGFR, KRAS, rearanżacji ALK i ROS1.

Poza badaniami molekularnymi współczesna diagnostyka raka płuca uwzględnia również badania immunohistochemiczne (IHC), które pozwalają na określenie występowania ekspresji liganda receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1; ang. *Programmed death protein 1 ligand*). Badanie poziomu ekspresji PD-L1 jest przeprowadzane za pomocą barwienia immunohistochemicznego z wykorzystaniem różnych protokołów barwienia, zarówno w systemie detekcji manualnym, jak i automatycznym. Poziom ekspresji ocenia się ze względu na odsetek wybarwionych komórek lub siły reakcji IHC (intensywność wybarwienia w 4-stopniowej skali: 0, 1+, 2+, 3+) [15, 16].

2.4.3. Ocena stopnia zaawansowania

Do określenia stopnia zaawansowania NDRP stosuje się system TNM łączący ocenę rozległości guza pierwotnego (T – ang. *tumor*), stopień zajęcia węzłów chłonnych (N – ang. *nodes*) oraz obecność przerzutów odległych (M – ang. *metastases*) (Tabela 10). Cechy TNM grupuje się według stopni zaawansowania (Tabela 11). Aktualnie obowiązującą wersją klasyfikacji TNM jest 8. edycja z 2017 roku [12, 17]. Na podstawie klasyfikacji TNM wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania raka płuca:

- stopień I – nowotwór ograniczony do miąższu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych,
- **stopień II – nowotwór ograniczony do miąższu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca,**
- **stopień III – nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący** przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych,
- stopień IV – rozsiew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i płuca) [18].

Wśród głównych stopni zaawansowania raka płuca wg systemu TNM wyróżnia się również bardziej uszczegółowione oznaczone jako A, B lub C. Zgodnie ze szczegółowym określeniem stopnia zaawansowania w obrębie stopnia zaawansowania III wyróżnia się:

- **stopień IIIA – obejmujący guzy z zajęciem węzłów chłonnych po tej samej stronie (N2), guzy większe (T3/T4) z zajęciem wnękowych węzłów chłonnych (N1) lub guzy T3 z zajęciem węzłów śródpiersia. W wybranych przypadkach jest to stadium graniczne do operacji (często po uprzedniej chemioradioterapii zmniejszającej guz),**
- stopień IIIB – obejmujący bardziej zaawansowane zajęcie węzłów chłonnych (N3 – węzły przeciwstronne lub nadobojczykowe) lub miejscowym zaawansowaniem (T3/T4) z zajęciem węzłów N2,
- stopień IIIC – obejmujący najbardziej zaawansowaną postać miejscową, charakteryzującą się dużym guzami (T3/T4) z zajęciem węzłów chłonnych N3. Jest to najczęściej nieoperacyjny stan o najgorszym rokowaniu w stadium III [19].

Tabela 10.
Klasyfikacja TNM raka płuca (edycja z 2017 roku) [12]

Guz pierwotny (T)	
Tx	Guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale nieuwidoczniony radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (*in situ)*
T1	Guz o największym wymiarze ≤3 cm, otoczony miąższem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego[a]
T1 (mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny[b]
T1a	Guz o największym wymiarze ≤1 cm[a]
T1b	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤2 cm[a]
T1c	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤3 cm[a]
T2	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤5 cm lub o ≥1 z następujących cech: • naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy, • naciekający opłucną trzewną, • guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤4 cm
T2b	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤5 cm
T3	Guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o ≥1 z następujących cech: • bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie, • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	Guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥1 z następujących cech: • naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu, • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (N)	
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie

Guz pierwotny (T)	
N2	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	• Przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych, • Przerzuty w węzłach nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	
Mx	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	• Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu • Ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia[c]
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową)[d]
M1c	Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

a) Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.
b) Pojedynczy rak gruczołowy ≤3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤5 mm w jednym z ognisk.
c) Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecność płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia nie ma wpływu na stopień zaawansowania nowotworu.
d) Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

Tabela 11.
Stopnie zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM z 2017 roku [12]

Stopień	T	N	M
rak utajony	x	0	0
Stopień 0	is	0	0
Stopień IA1	1(mi)	0	0
	1a	0	0
Stopień IA2	1b	0	0
Stopień IA3	1c	0	0
Stopień IB	2a	0	0
Stopień IIA	2b	0	0
Stopień IIB	1a, 1b, 1c	1	0
	2a	1	0
	2b	1	0
	3	0	0
Stopień IIIA	1a, 1b, 1c	2	0
	2a, 2b	2	0
	3	1	0
	4	0, 1	0
Stopień IIIB	1a, 1b, 1c	3	0
	2a, 2b	3	0
	3	2	0
	4	2	0
Stopień IIIC	3	3	0
	4	3	0
Stopień IVA	dowolny	dowolny	1a, 1b
stopień IVB	dowolny	dowolny	1c

2.4.4. Stan sprawności pacjenta

W toku diagnozowania raka płuca przeprowadza się ocenę stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda (Tabela 12) [12].

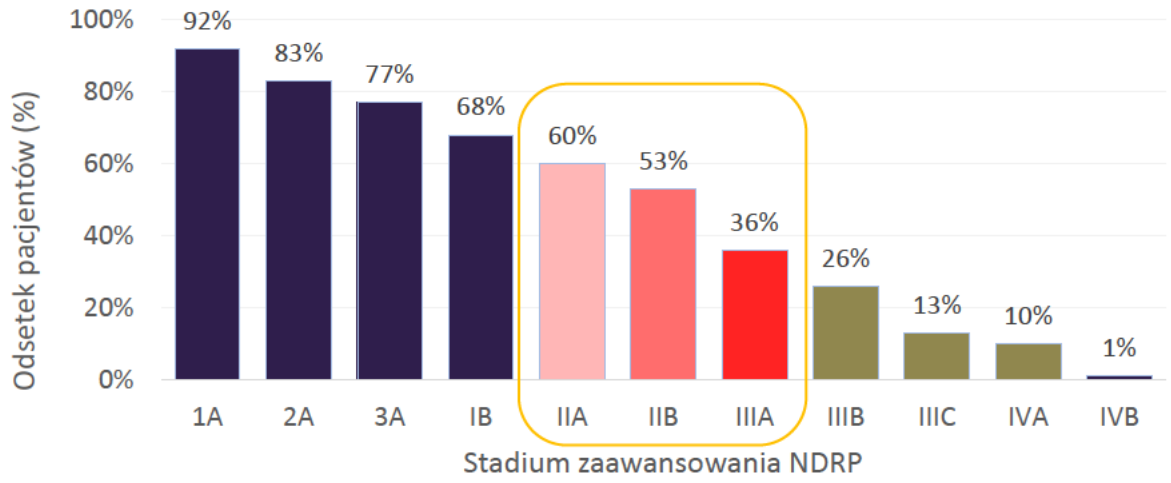
Tabela 12.
Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [20]

Stopień sprawności	Definicja
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

2.5. Rokowanie

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Dane pochodzące z amerykańskiej bazy danych SEER (ang. Surveillance, Epidemiology and End Results), prowadzonej przez Narodowy Instytut Raka (ang. National Cancer Institute; NCI) wskazują, że 5-letnie przeżycie pacjentów z NDRP niezależnie od stopnia zaawansowani wynosi 28% [21]. Zgodnie z danymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ang. American Cancer Society) odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów ze stadium zaawansowania II wynosi 53-60%, natomiast w stadium IIIA już tylko 36% (Wykres 3) [22].

Wykres 3.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP [22]



Dane American Cancer Society

Wczesne stadia NDRP pomimo możliwości przeprowadzenia doszczętnej resekcji guza wiążą się z relatywnie złym rokowaniem. Prospektywne badanie Sheikh 2023 uwzględniające 2052 pacjentów z 5 państw tj. z Polski, Czech, Serbii, Rumunii i Rosji wykazało, że 5-letnie odsetki przeżycia w przypadku stadium IIA, IIB i IIIA NDRP wynoszą odpowiednio 49%, 40% i 29% (Tabela 13) [23].

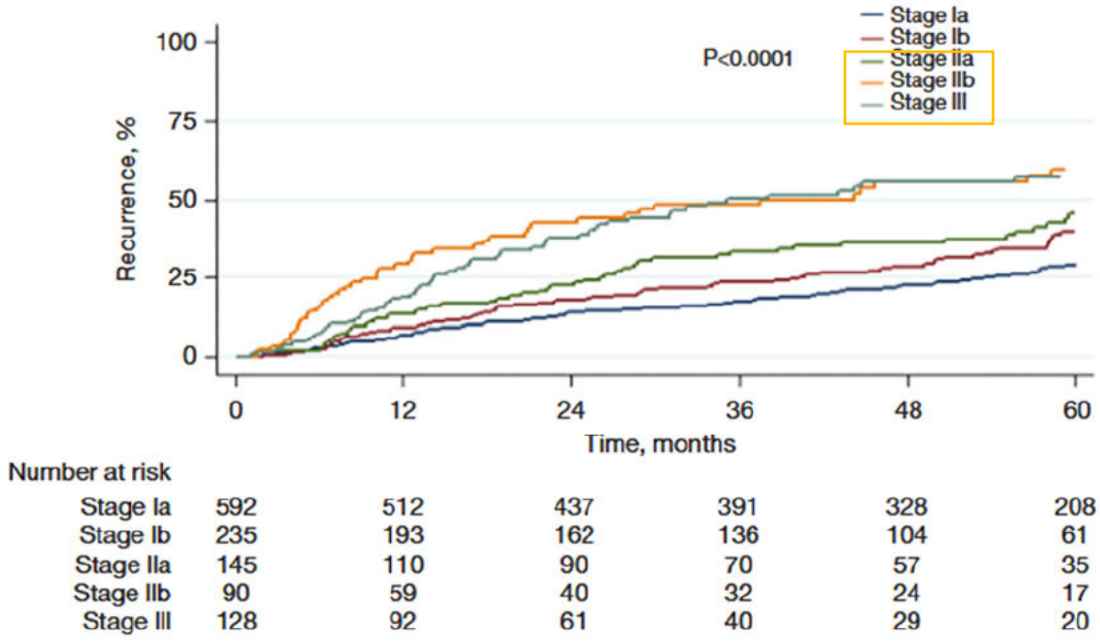
Tabela 13.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z wczesnym NDRP

Stadium zaawansowania nowotworu	N[a]	5-letnie przeżycie (%)
IA	504	63%
IB	530	57%
IIA	334	**49%**
IIB	234	**40%**
IIIA	450	**29%**

a) Spośród wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu 25% stanowili pacjenci z Polski.

Rokowanie pacjentów z resekcyjnym rakiem płuca jest powiązane z charakterystyką i rozmiarami guza, a więc ze stopniem zaawansowania nowotworu. W retrospektywnym badaniu Hendriksen 2025, przedstawiono dane dotyczące 5-letniego ryzyka wystąpienia nawrotu NDRP u pacjentów, którzy w latach 2004–2014 przeszli zabieg doszczętnej resekcji miąższu płucnego. Przeprowadzona z udziałem 1195 pacjentów analiza wykazała, że **ryzyko wystąpienia w ciągu 5 lat nawrotu choroby wynosi u pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i III odpowiednio 47%, 59% i 57%** (Wykres 4) [24].

Wykres 4.
Pięcioletnie ryzyko nawrotu NDRP po zabiegu chirurgicznym w zależności od stadium zaawansowania choroby



Źródło grafiki: Hendriksen 2025 [24].
IIa – guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤5 cm; IIb – guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub któremu towarzyszy cecha N1; III - o największym wymiarze >7 cm lub o ≥1 lub cecha N2 do N3

2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Nowotwór płuca pogarsza jakość życia pacjentów. W przeglądzie systematycznym Haesevoets 2025, w ramach którego uwzględniono 85 badań z udziałem pacjentów z resekcyjnym NDRP wykazano, że pacjenci, niezależnie od stosowania terapii neo- i/lub adjuwantowej doświadczają pogorszenia jakości życia. U 98% pacjentów występuje pogorszenie jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego, w przypadku 52% pogorszenie funkcjonowania fizycznego określono jako statystycznie istotne [25].

W pracy poglądowej Mayem 2024 zwrócono uwagę, że chorzy we wczesnych stadiach zaawansowania NDRP będący po zabiegu operacyjnym doświadczają ograniczeń w aktywności fizycznej i pogorszenia funkcji płuc. Ponadto sam stres związany z diagnozą jak i samą operacją ma negatywny wpływ na jakość życia pacjentów [26].

Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce w 2025 roku z powodu raka płuca wydano 12,37tys. zwolnień lekarskich, co przełożyło się na prawie 299 tys. dni absencji chorobowej (Tabela 14). Rak płuca był powodem wydania piątej najwyższej liczby zaświadczeń L4 oraz czwartej największej liczby dni absencji spośród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce. W 2025 roku wydano ponad 1,4 tys. pierwszorazowych i ponownych orzeczeń rentowych z tytułu niezdolności do pracy [27].

Tabela 14.
Świadczenia ZUS wydane w latach 2022–2024 (ICD-10: C34) [27]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń		
		2023 rok	2024 rok	2025 rok
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	12 675	12 329	12 710
	Liczba dni absencji chorobowej	304 879	296 144	298 892
Orzeczenia rentowe (pierwszorazowe)		885	bd	656
Orzeczenia rentowe (ponowne)		997	bd	801

2.7. Leczenie

2.7.1. Postępowanie terapeutyczne

Istnieje kilka metod leczenia pacjentów z NDRP, w tym terapia miejscowa, która obejmuje leczenie operacyjne i/lub radioterapię oraz leczenie systemowe obejmujące chemioterapię, terapię celowaną, inaczej nazywaną ukierunkowaną molekularnie oraz immunoterapię [3, 28].

W przypadku pacjentów z wczesnym stopniem zaawansowania NDRP tj. w stopniu I, II oraz u części pacjentów w stopniu zaawansowania III (pacjentów bez cechy N) stosowanym standardem leczenia jest wykonanie całkowitej (doszczętnej) resekcji miąższu płucnego. Do leczenia operacyjnego kwalifikuje się około 20% wszystkich pacjentów z NDRP, a ograniczeniem metody jest zwykle późne wykrywanie choroby i zbyt zaawansowane stadium nowotworu [29–31].

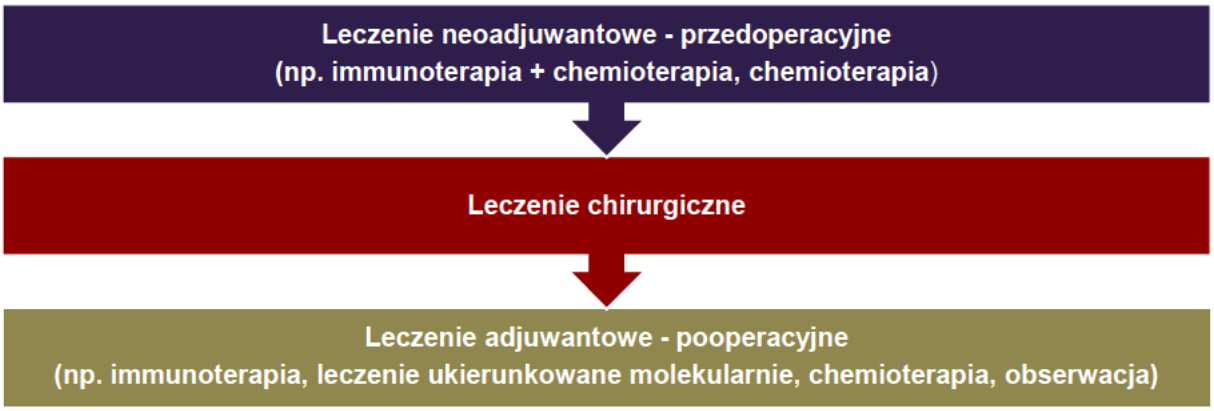
LECZENIE OKOŁOOPERACYJNE

Leczenie operacyjne NDRP może być poprzedzone i/lub uzupełniane systemowym leczeniem okołooperacyjnym w skład, którego wchodzi:

- leczenie neoadjuwantowe – leczenie przedoperacyjne, którego celem jest zmniejszenie masy guza eliminacja mikroprzerzutów oraz ocena wrażliwości nowotworu na leczenie,
- leczenie adjuwantowe (uzupełniające) – terapia stosowana po zabiegu operacyjnym, mająca na celu zniszczenie ewentualnych pozostałych komórek nowotworowych i zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby.

Optymalna kolejność i zakres terapii okołooperacyjnej (neo- i adjuwantowa, wyłącznie neoadjuwantowa, wyłącznie adjuwantowa) powinny być określone przez wielodyscyplinarny zespół medyczny przed rozpoczęciem leczenia [33–36].

Rysunek 3.
Możliwe etapy leczenia okołooperacyjnego NDRP w stadium II-IIIA



IMMUNOTERAPIA STOSOWANA W LECZENIU OKOŁOOPERACYJNYM

W leczeniu okołooperacyjnym NDRP pojawiło się w ostatnich latach wiele nowych możliwości leczenia immunoterapeutycznego. Immunoterapia w odróżnieniu od chemioterapii nie działa bezpośrednio na komórki raka, ale na układ odpornościowy chorego. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych jako tzw. inhibitorów punktów kontrolnych nasila odpowiedź immunologiczną lub hamuje rozwój nowotworu poprzez blokowanie czynników jego wzrostu [8].

Inhibitory punktów kontrolnych mogą wiązać się z tzw. receptorami zaprogramowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T lub z ich ligandem (PD-L1), blokując interakcję

receptorów z ligandami znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych, co prowadzi do aktywacji układu immunologicznego ukierunkowanego na komórki nowotworowe Przykładami pierwszego rodzaju przeciwciał (anty-PD-1) są tislelizumab, niwolumab, pembrolizumab. Atezolizumab oraz durwalumab to z kolei przedstawiciele przeciwciał anty-PD-L1.

Tabela 15.
Przeciwciała stosowane w immunoterapii NDRP (w tym w leczeniu okołooperacyjnym) [37]

Przeciwciało	Nazwa handlowa	Kierunek (cel) działania
Tislelizumab	**Tevimbra**	**PD-1**
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1
Atezolizumab	Tecentriq	PD-L1
Niwolumab	Opdivo	PD-1
Durwalumab	Imfinzi	PD-L1

Zarejestrowany w kwietniu 2024 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*)[1] w leczeniu zaawansowanego raka płuca raka płuca. W dniu 24 lipca 2025 roku EMA poszerzyła wskazanie rejestracyjne tislelizumabu o terapię okołooperacyjną NDRP, a konkretnie o terapię w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuację leczenia w monoterapii jako leczenie adjuwantowe u dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu [41].

Tislelizumab to humanizowane przeciwciało o zmodyfikowanym regionie Fc. Zniwelowanie części Fc zminimalizowało wiązanie z FcγR na makrofagach ograniczając oporność na leczenie poprzez fagocytozę zależną od przeciwciał, która występuje w przypadku innych inhibitorów anty-PD-1, które nie posiadają modyfikacji regionu Fc [38]. Tislelizumab wiąże się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1, kompetencyjnie blokuje zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1. Tislelizumab charakteryzuje się wysoką swoistością i powinowactwem. Powierzchnia wiązania tislelizumabu z PD-1 jest większa niż w przypadku innych przeciwciał anty-PD-1 takich jak pembrolizumab i niwolumab i w dużym stopniu pokrywa się z powierzchnią wiązania PD-1/PD-L1 co prowadzi do niemal całkowitego zablokowania wiązania PD-L1 i tym samym efektywniejszej aktywacji układu immunologicznego ukierunkowanego na komórki nowotworowe [39, 40].

Skuteczność tislelizumabu stosowanego w terapii okołooperacyjnej resekcyjnego NDRP po potwierdzają wyniki randomizowanego badania III fazy o akronimie RATIONALE-315. W badaniu wykazano, że tislelizumab w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny w ramach terapii neoadjuwantowej, a następnie w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej w porównaniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie całkowite pacjentów oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie [42].

[1] W momencie opracowywania niniejszego dokumentu tislelizumab nie był zarejestrowany przez Amerykańską Agencję Leków (FDA; ang. *Food and Drug Agency*) we wskazaniu obejmującym terapię okołooperacyjną)

2.7.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

W ocenie skuteczności terapii neoadjuwantowej znaczenie mają punkty końcowe oceniające poziom zmniejszenia rozmiarów guza przed operacją tj.:

- MPR (ang. *Major pathological response*) – główna odpowiedź patologiczna, którą definiuje się jako niski odsetek żywych komórek w wyciętym guzie pierwotnym i/lub wszystkich wyciętych węzłach chłonnych. W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej terapii RATIONALE-315 definicja MPR obejmuje odsetek pacjentów z ≤10% żywych komórek w wyciętym guzie pierwotnym i wszystkich wyciętych węzłach chłonnych po zakończeniu terapii neoadjuwantowej,
- cPR (ang. *Complete pathological response*) – całkowita odpowiedź patologiczna zdefiniowana jako brak jakichkolwiek żywych komórek nowotworowych w ocenie patologicznej zoperowanej zmiany oraz wszystkich pobranych węzłów chłonnych.

Rak płuca jest chorobą, która wpływa na skrócenie przeżycia pacjentów, stąd przy ocenie efektów stosowania terapii uwzględnia się przeżycie całkowite pacjentów (OS; ang. *Overall survival*). Niemniej przedmiotem niniejszej analizy są pacjenci z wcześniejszym stadium choroby, w przypadku których ocena przeżycia wymaga relatywnie długiego okresu obserwacji. W przypadku całego procesu leczenia okołooperacyjnego znaczenie mają punkty końcowe, które oceniają poziom zapobiegania nawrotom choroby i rozwijania się zaawansowanej choroby, w tym pojawienia się przerzutów. Takimi punktami końcowymi są:

- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS; ang. *Event-free survival)* definiowane jako czas do wystąpienia któregokolwiek z następujących zdarzeń (w zależności od tego, które nastąpi wcześniej) progresji choroby uniemożliwiającej przeprowadzenie operacji, nawrotu miejscowego lub odległego lub zgonu z dowolnej przyczyny,
- przeżycie wolne od choroby (DFS; ang. *Disease-free survival*) definiowane jako czas od daty wykonania operacji do pierwszego udokumentowanego miejscowego lub odległego nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny,
- czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM; ang. T*ime to distant metstases*) definiowany jako czas od daty wykonania operacji do zgonu lub wystąpienia przerzutu odległego [42].

EFS, MPR i pCR są uznawane za właściwe i uznawane przez EMA pierwszorzędowe punkty końcowe analizowane w terapii wczesnego raka płuca [44]. Należy wskazać, że w analizach weryfikacyjnych AOTMiT z ostatnich 2 lat (2024–2026) opracowanych do wniosków refundacyjnych dla pembrolizumabu, durwalumabu i niwolumabu stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym NDRP, podano, że w badaniach będących podstawą oceny efektywności leków stosowanych w terapii okołooperacyjnej pierwszorzędowym punktem końcowym (pojedynczym lub jednym z dwóch) był EFS. Wszystkie procesy oceny dla wymienionych leków zakończyły się oceną pozytywną, a jeden z nich. tj. pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach leczenia okołooperacyjnego [45–47].

W ramach oceny skuteczności leczenia pacjentów z NDRP ocenia się również:

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. overall survival) definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu zgonu pacjenta z jakiejkolwiek przyczyny
- oraz punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie, m.in.: ORR (ang. *overall response rate*) – odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie, będący sumą całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR).

Do oceny bezpieczeństwa terapii służą powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Kryteria te umożliwiają klasyfikację oraz stosowanie właściwych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej terapii RATIONALE-315 korzystano z wersji 5.0 kryteriów CTCAE [42].

Oceny jakości życia pacjentów z NDRP dokonuje się najczęściej z użyciem skali EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza uzupełniającego dla pacjentów z rakiem płuca EORTC QLQ-LC13 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer)* [42].

Zwalidowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30 zawiera 30 pytań podzielonych na 3 części: skala czynnościowa, skala objawowa, skala ogólnej (globalnej) jakości życia [43, 44].

Odpowiedzi na pytania z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 są przedstawione w 4-punktowej skali (1 – „nigdy”, 2 – „czasami”, 3 – „często”, 4 – „bardzo często”) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Uzyskane punkty są dodawane, a następnie przeliczane w celu uzyskania wartości współczynnika (*score*). Wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy *score* dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu danego objawu choroby [43, 44].

EORTC QLQ-LC13 jest kwestionariuszem uzupełniającym do EORTC-QLQ-C30. W ramach 13 - elementowego kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13 oceniana jest częstość objawów i problemów związanych z rakiem płuca (m.in. funkcjonowanie układu oddechowego, występowanie kaszlu, wykrztuszanie krwi, występowanie zadyszki w czasie odpoczynku i wysiłku, wypadanie włosów, bóle w klatce piersiowej). Odpowiedzi na pytania z kwestionariusza przedstawia się w takiej samej, 4-punktowej skali jak w przypadku kwestionariusza podstawowego EORTC-QLQ-C30 [45].

Dodatkowo, poza wyżej wymienionymi skalami oceny jakości życia, u pacjentów z NDRP stosowany jest kwestionariusz EQ-5D-5L. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisuje stan zdrowia według 5 kategorii (EQ 5D 5L): poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek), ból / dyskomfort, niepokój / przygnębienie [46]. Druga część kwestionariusza zawiera tzw. skalę wartościowania (EQ-5D-VAS), na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*) [46].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów w leczeniu okołooperacyjnym NDRP zidentyfikowano 9 dokumentów opublikowanych przez 6 różnych organizacji (Tabela 16).

Tabela 16.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka płuca

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca	2025	[33]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w resekcyjnym raku płuca w II i III stadium zaawansowania	2025	[47]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w resekcyjnym raku płuca w II i III stadium zaawansowania[a]	2026	[34]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w lokalnie zaawansowanym NDRP	2025	[48]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym NDRP	2024	[49]
	Durwalumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym NDRP	2025	[50]
	Niwolumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym NDRP	2026	[51]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2026	[35]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego resekcyjnym raku płuca w I, II i III stadium zaawansowani	2025	[52]

a) Wersja *living Guideline* (z marca 2026 roku).

U pacjentów z NDRP w stopniach zaawansowania II i u wybranych pacjentów ze stopniem zaawansowania III leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja miąższu płucnego. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dobór okołooperacyjnego leczenia u pacjenta z NDRP w stopniu zaawansowania II–III zależy od cech molekularnych nowotworu (np. mutacje w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1) oraz obecności przeciwskazań do zastosowania poszczególnego rodzaju leczenia [33–36]. Wśród pacjentów, którzy nie mają specyficznych cech molekularnych (bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1) oraz przeciwwskazań do immunoterapii w leczeniu resekcyjnego NDRP w stopniu zaawansowania II–III zaleca się poszczególne leki, które mogą być stosowane w różnych schematach terapeutycznych:

- **zarówno leczenie neoadjuwantowe jak i kontynuacja leczenia w ramach terapii adjuwantowej,**
- tylko leczenie neoadjuwantowe, które poprzedza operację,
- tylko leczenie adjuwantowe, które następuje po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym [33–35, 47].

Jak wskazano w wytycznych ESMO 2026 optymalna sekwencja i zakres terapii okołooperacyjnej (neo- i adjuwantowa, wyłącznie neoadjuwantowa, wyłącznie adjuwantowa), w tym decyzja o rodzaju stosowanego leczenia powinna być określona przez interdyscyplinarny zespół medyczny przed rozpoczęciem leczenia pacjenta [36].

W przypadku leczenia pełnym schematem obejmującym leczenie neoadjuwantowe, chirurgiczne i adjuwantowe wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie:

- neoadjuwantowej terapii tislelizumabem skojarzonym z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z kontynuowaniem leczenia tislelizumabem w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej po zabiegu operacyjnym,
- neoadjuwantowej terapii pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z kontynuowaniem leczenia pembrolizumabem w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej po zabiegu operacyjnym,
- neoadjuwantowej terapii durwalumabem skojarzonym z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z kontynuowaniem leczenia durwalumabem w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej po zabiegu operacyjnym,
- neoadjuwantowej terapii niwolumabem skojarzonym z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z kontynuowaniem leczenia niwolumabem w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej po zabiegu operacyjnym (terapia zarejestrowana w EMA w węższej populacji – u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%) [33–36, 48–52] (Tabela 17, Rysunek 4)).

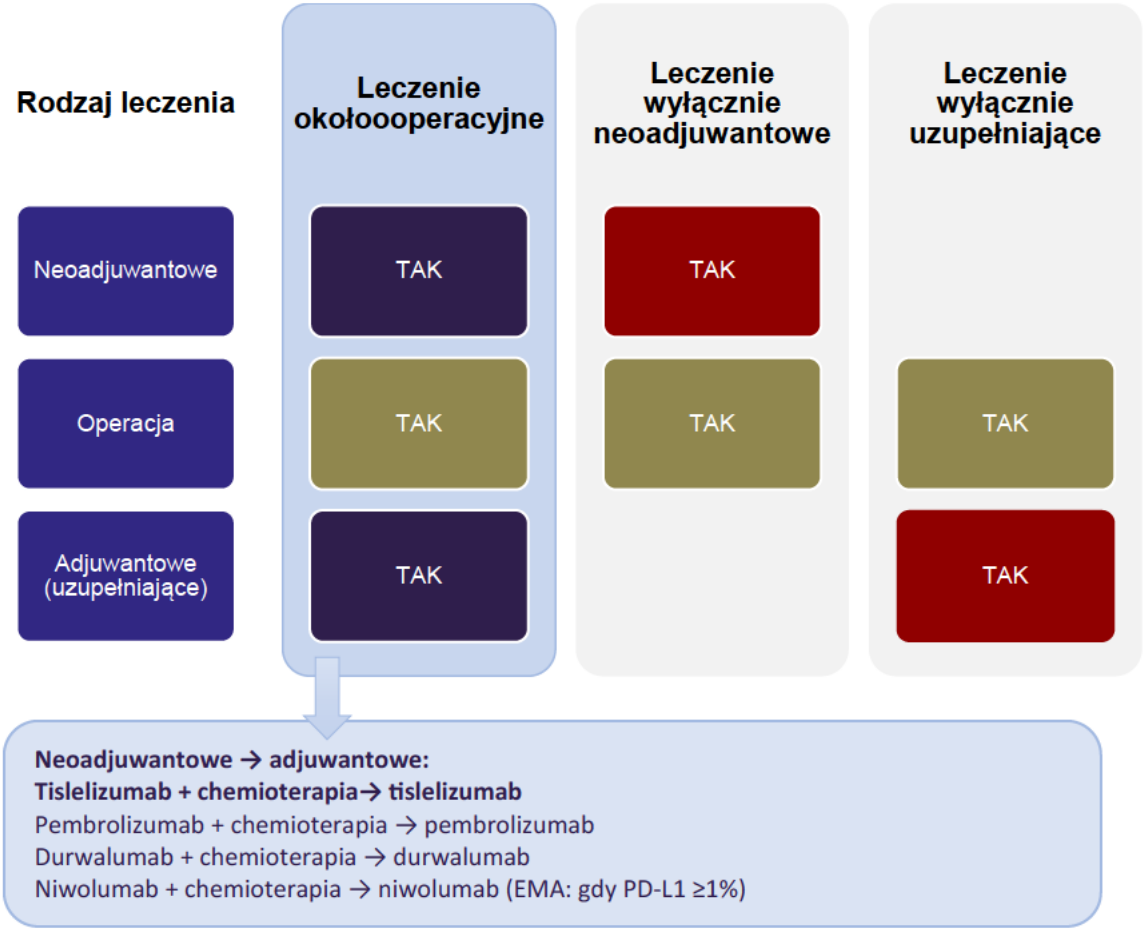
Należy zaznaczyć, że wytyczne PTOK zostały opublikowane 1 sierpnia 2025 roku, a więc niedługo po rejestracji tislelizumabu przez EMA w omawianym wskazaniu (24 lipca 2025 roku) stąd prawdopodobny brak tego leku w treści polskich zaleceń. Brak zaleceń dotyczących tislelizumabu w amerykańskich (NCCN) i kanadyjskich (AHS) wytycznych wynika natomiast z braku rejestracji tego leku przez FDA i agencję regulatorową Kanady (Health Canada).

Tabela 17.
Podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z resekcyjnym NDRP w II–III stopniu zaawansowania

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń	Zalecenia
PTOK 2025[a]	• Leczeniem z wyboru pacjentów z resekcyjnym NDRP w II stadium oraz stadium IIIA (z cechą N1) jest doszczętna resekcja miąższu (preferowana lobektomia wideotorakoskopowa), • U chorych w stopniach zaawansowania II i III kwalifikujących się wyjściowo do radykalnej resekcji miąższu płucnego należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej ICHT lub leczenia okołooperacyjnego z udziałem **przedoperacyjnej immunochemioterapii i pooperacyjnej immunoterapii**
ESMO 2026	Optymalna sekwencja terapii systemowej (neoadjuwantowej, okołooperacyjnej lub adjuwantowej) powinna zostać określona przez zespół multidyscyplinarny przed podjęciem decyzji o leczeniu • Neoadjuwantowa lub okołooperacyjna lub adjuwantowa immunochemioterapia. Wymieniane są następujące opcje leczenia: o Neoadjuwantowa terapia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny [I, A]. o **Neoadjuwantowa terapia tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie adjuwantowa terapia tislelizumabem [I, A].** o Neoadjuwantowa terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie adjuwantowa terapia pembrolizumabem [I, A].

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń	Zalecenia
	○ Neoadjuwantowa terapia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie adjuwantowa terapia durwalumabem [I, A]. ○ Neoadjuwantowa terapia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie adjuwantowa terapia niwolumabem [I, A].
NCCN 2026[a]	Zalecana terapia systemowa z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych • niwolumab i chemioterapia dwulekowa na bazie platyny z możliwością kontynuacji monoterapii niwolumabem jako leczenia uzupełniającego po operacji (dla pacjentów bez znanych mutacji EGFR lub przegrupowań ALK) (kategoria 1), • pembrolizumab i chemioterapia dwulekowa na bazie cisplatyny, następnie kontynuowana w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (kategoria 1), • durwalumab i dwulekowa chemioterapia na bazie platyny, następnie kontynuowane w monoterapii durwalumabem jako leczenie uzupełniające po operacji (u pacjentów bez znanych mutacji EGFR lub przegrupowań ALK) (kategoria 1).
NICE 2024–2026	W przypadku populacji pacjentów z resekcyjnym NDRP oraz guzem ≥4 cm lub zajętymi węzłami chłonnymi zalecane jest stosowanie: • Niwolumabu z chemioterapią (leczenie przedoperacyjne), a następnie kontynuacja niwolumabu samodzielnie po zabiegu, • durwalumabu w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie durwalumab w monoterapii po operacji
AHS 2025	U pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium II lub III bez mutacji ALK/EGFR należy rozważyć 3 cykle neoadjuwantowej chemioimmunoterapii z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i immunoterapią niwolumabem, a następnie resekcję chirurgiczną. W zależności od zgody organów regulacyjnych i dostępności, możliwe są również inne schematy chemioimmunoterapii okołooperacyjnej z zastosowaniem durwalumabu, niwolumabu lub pembrolizumabu.

Rysunek 4.
Postępowanie terapeutyczne w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego NDRP (opracowanie własne)



4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku w Polsce leczenie resekcyjnego raka płuca odbywa się w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)" oraz katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego) [53].

Ze względu na definicję populacji docelowej, w poniższym rozdziale opisano opcje terapeutyczne refundowane w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania II oraz IIIA, u których nie występują mutacje w genie EGFR oraz rearanżacje ALK i ROS1.

PROGRAM LEKOWY B.6

Program Lekowy B.6. obejmuje finansowanie ze środków publicznych okołooperacyjnego leczenia pacjentów z NDRP będących w stadium zaawansowania II i III:

- pembrolizumabem w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabem w monoterapii po zabiegu chirurgicznym.

Kryteria włączenia pacjentów z zastosowaniem pembrolizumabu uwzględniają:

- rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);
- nieobecność mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego,
- brak wcześniejszego leczenia systemowego i poddawania radioterapii NDRP,
- stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej;
- wiek powyżej 18 roku życia;
- stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG [53].

W ramach programu finansowane jest również leczenie obejmujące jedynie wybrane elementy leczenia okołooperacyjnego:

- leczenie wstępne (neoadjuwantowe) z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, które może być zastosowane u pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 wynoszącym ≥1%,
- leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem pembrolizumabu w monoterapii po wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej które może być zastosowane u pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 wynoszącym <50%., bez możliwości wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego,
- leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem atezolizumabu w monoterapii po wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej, które może być zastosowane u pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 wynoszącym ≥50%., bez możliwości wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego [53].

LEKI REFUNDOWANE W POLSCE W RAMACH KATALOGUU CHEMIOTERAPII (ZAŁĄCZNIK C OBWIESZCZENIA REFUNDACYJNEGO)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) w Polsce finansowanych jest szereg leków, w tym m.in. cisplatyna, karboplatyna, pemetreksed, paklitaksel (Tabela 18) [53].

Tabela 18.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [53, 54]

Lek	Produkty lecznice objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kategoria dostępności	OD
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
	Cisplatinum Accord	Rp	B
Cyklofosfamid	Endoxan (tabletki)[b]	Rp	B
	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu), Cyclophosphamide Sandoz	Lz	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin - Ebewe	Rp	B
Epirubicyna	Epirubicin – Ebewe, Epirubicin Accord	Lz	B
Etopozyd	Etoposid - Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	B
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Irynotekan	Irinotecan Kabi,	Rp	B
	Irinotecan Accord	Lz	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord	Lz	B
	Carboplatin - Ebewe	Rp	B
Lanreotyd	Somatuline Autogel	Rp	B

Lek	Produkty lecznice objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kategoria dostępności	OD
Metotreksat	Methotrexat – Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)[b]	Lz	B
	Metotreksat Accord	Rpz	B
Oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord	Lz	B
Pemetreksed[a]	Pemetreksed SUN, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Ever Pharma, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Sandoz	Rpz	B
Topotekan	Topotecanum Accord	Lz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine medac, Vinorelbine Zentiva	Rp	B

W tabeli nie uwzględniono gefitynibu i erlotynibu, ze względu na wymóg występowania mutacji genu EGFR oraz nab-paklitakselu ze względu na wymóg niekwalifikowania się do radykalnego zabiegu chirurgicznego.
B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
a) w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych.
b) Informację o postaci farmaceutycznej podano tylko w przypadku różnic w kategorii dostępności.

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania tislelizumabu w leczeniu okołooperacyjnym u pacjentów z NDRP. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWIG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CDA-AMC/CADTH).

Niemiecka agencja IQWiG opublikowała raport, w ramach którego analizowano możliwość porównania tislelizumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym NDRP z komparatorami w postaci stosowanych okołooperacyjnie pembrolizumabu i niwolumabu. We wnioskach autorzy raportu wskazali na brak dostępności badań, które umożliwiają porównanie tislelizumabu z ww. komparatorami stąd też zgodnie z podejściem agencji nie jest możliwe potwierdzenie dodatkowej korzyści klinicznej ocenianej interwencji. W ramach raportu IQWiG nie przedstawiono porównań pośrednich (w tym np. metaanalizy sieciowej) tislelizumabu z komparatorami [55].

Na stronach pozostałych agencji nie odnaleziono informacji o rekomendacjach finansowania tislelizumabu w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego NDRP (Tabela 19).

Tabela 19.
Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania tislelizumabu w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego NDRP

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
AOTMiT	BR	x
CDA-AMC/CADTH	BR	x
HAS	BR	x
IQWiG	Niepotwierdzona korzyść kliniczna (ang. *added benefit not proven*)[a] wynikająca z braku dostępności badań	Dorośli pacjenci z resekcyjnym NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu choroby [55]

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
	umożliwiających porównanie tislelizumabu z komparatorami – tj. stosowanymi okołooperacyjnie pembrolizumabu[a] i niwolumabu[b] [55]	
NICE	BR	x
PBAC	BR	x
SMC	BR	x

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja
a) Leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z kontynuowaniem leczenia pembrolizumabem w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej po zabiegu operacyjnym.
b) Leczenie neoadjuwantowe niwolumabem skojarzonym z chemioterapią opartą na pochodnych platyny a następnie stosowanie po zabiegu operacyjnym najlepsze terapii podtrzymującej tj. zapewniającej najlepsze możliwe, dostosowane do pacjenta, zoptymalizowane leczenie wspomagające w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia (populacja pacjentów z ekspresją PD-L1≥1%).

5. Aktualna praktyka kliniczna

Dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce w zakresie leczenia okołooperacyjnego NDRP w stadium zaawansowania II i IIIA z zastosowaniem immunoterapii są niedostępne.

Najnowsze dostępne dane NFZ dotyczące liczby pacjentów otrzymujących pembrolizumab w ramach programu lekowego B.6 obejmują pierwszą połowę 2025 roku, a więc nie ujmują pacjentów leczonych pembrolizumabem okołooperacyjnie, gdyż refundacja leku w tym wskazaniu rozpoczęła się 1 lipca 2025 roku [56].

Tabela 20.
Liczba pacjentów leczona pembrolizumabem w latach 2024-2025[a]

Substancja	2024	2025
Pembrolizumab	4289	3298

a) Dane obejmujące pierwszą połowę 2025 roku, a więc okres poprzedzający rozpoczęcie refundację pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabem w monoterapii po zabiegu chirurgicznym.

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z resekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II i IIIA spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce – każdego roku na nowotwór ten umiera ponad 20 tys. osób. U pacjentów z resekcyjnym NDRP w II-IIIA stopniu zaawansowania pomimo możliwości przeprowadzenia doszczętnego usunięcia guza, występuje ryzyko nawrotu choroby, w tym wystąpienia szczególnie źle rokujących nawrotów w lokalizacjach odległych. Odsetki 5-letnich przeżyć u ww. pacjentów wynoszą od 40% do 49% w stadium II i 29% w stopniu III. W Polsce pacjenci z wczesnym stadium raka płuca w II-IIIA stopniu zaawansowania poza operacją mają dostęp do leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego), uzupełniającego (adjuwantowego) oraz schematu obejmującego zarówno leczenie neoadjuwantowe jak i adjuwantowe. Należy jednak wskazać, że w Polsce finansowany jest obecnie tylko jeden schemat obejmujący leczenie okołooperacyjne tj. schemat z zastosowaniem pembrolizumabem. Biorąc pod uwagę wysokie obciążenie epidemiologiczne oraz społeczno-ekonomiczne jakim jest w Polsce rak płuca ważne jest, aby zwiększać pacjentom dostęp do nowoczesnych i skutecznych terapii.

6.2. Interwencja

- Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.

6.3. Komparator

- Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizach HTA powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Jak wskazują najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, dla chorych z resekcyjnym NDRP możliwe jest zastosowanie schematu terapeutycznego łączącego ze sobą terapię neo- i adjuwantową, a także opcje, w ramach których stosuje się jedynie leczenie neoadjuwantowe, lub jedynie konkretne leczenie

adjuwantowe. Wnioskowana interwencja obejmuje łączącą ze sobą terapię neo- i adjuwantową. **Co istotne, autorzy wytycznych praktyki klinicznej podkreślają fakt, że przed rozpoczęciem leczenia lekarze podejmują decyzję o konkretnej strategii leczenia, w tym o wyborze zakresu i etapów leczenia okołooperacyjnego.**

Obecnie w ramach Programu lekowego B.6 refundacją w ramach całej strategii leczenia okołooperacyjnego objęty jest pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie pembrolizumab w monoterapii w ramach terapii adjuwantowej. W takiej samej strategii terapeutycznej będzie stosowana wnioskowana interwencja.

W ramach PrL B.6 finansowany jest również:

- niwolumab, ale jedynie w ramach leczenia neoadjuwantowego bez możliwości kontynuacji terapii po wykonaniu zabiegu chirurgicznego.
- leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem pembrolizumabu w monoterapii po wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej, które może być zastosowane u pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 wynoszącym <50%, bez możliwości wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego,
- leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem atezolizumabu w monoterapii po wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej które może być zastosowane u pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 wynoszącym ≥50%, bez możliwości wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego.

Powyższe trzy opcje terapeutyczne nie stanowią jednak podejścia do leczenia okołooperacyjnego pacjentów z NDRP łączącego ze sobą terapię neoadjuwantową i adjuwantową z zastosowaniem tego samego leku – nie są zatem komparatorami dla wnioskowanej interwencji.

Wobec powyższego jedyną obecnie dostępną terapią stosowaną w schemacie obejmującym zarówno leczenie neoadjuwantowe jak i adjuwantowe, które może zastąpić wnioskowana interwencja jest pembrolizumab w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumab w monoterapii po zabiegu chirurgicznym w ramach terapii adjuwantowej.

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *Event-free survival*),
- przeżycie całkowite pacjentów (OS; ang. *Overall survival*),
- główna odpowiedź patologiczna (MPR, ang. *Major pathological response*),
- całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, ang. *Pathological complete response*),
- przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2; ang. *Event-free survival on next line of therapy*),
- przeżycie wolne od choroby (DFS; ang. *Disease-free survival*),

- czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM; ang. *Time to distant metstases*),
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne,
- porównania pośrednie.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Tislelizumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FF09 [57].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacniając funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach metodą komórkową (ang. *cell-based assays*) w warunkach *in vitro* [57].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtawego. pH roztworu wynosi około 6,5, a osmolalność wynosi około 270 do 330 mOsm/kg [57].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu [57]**.**

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, NDRP, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 (≥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 [57].

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z karboplatyną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem jest

wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym, NDRP, u których stwierdzono:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub
- NDRP z przerzutami [57].

Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Pacjenci z mutacją genu EGFR lub ALK powinni otrzymać terapie celowane przed podaniem tislelizumabu [57].

Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP)

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z etopozydem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca [57].

Gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynie, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (G/GEJ) HER-2-ujemnym, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z wynikiem dodatnim w obszarze guza (ang. Tumor Area Positivity score, TAP) ≥ 5% [57].

Rak płaskonabłonkowy przełyku

Produkt leczniczy Tevimbra, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym OSCC, wykazującym wynik TAP na poziomie ≥ 5% [57].

Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub OSCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny [57].

Rak jamy nosowo-gardłowej

Produkt leczniczy Tevimbra stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii bądź przerzutowym NPC [57].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie produktem leczniczym Tevimbra musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów [57].

Dawkowanie w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg raz na 3 tygodnie lub 400 mg raz na 6 tygodni podawana we wlewie dożylnym [57].
W przypadku resekcyjnego NDRP, w fazie leczenia adjuwantowego, zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 400 mg we wlewie dożylnym raz na 6 tygodni [57].

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym

Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg raz na 3 tygodnie lub 400 mg raz na 6 tygodni podawana w infuzji dożylnej w skojarzeniu z chemioterapią [57].

Jeśli produkt leczniczy Tevimbra i chemioterapia są podawane tego samego dnia, produkt leczniczy Tevimbra należy podać przed chemioterapią. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego podawanego w chemioterapii w celu ustalenia dawkowania, a także zaleceniami dotyczącymi stosowania kortykosteroidów przed chemioterapią w celu zapobiegania działaniom niepożądanym związanym z chemioterapią [57].

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Tevimbra należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności [57].

W leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym resekcyjnego NDRP pacjenci powinni być leczeni neoadjuwantowo produktem leczniczym Tevimbra (200 mg co 3 tygodnie) w skojarzeniu z chemioterapią przez 3 lub 4 cykle lub do czasu progresji choroby uniemożliwiającej operację radykalną lub do czasu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, a następnie należy zastosować leczenie adjuwantowe produktem leczniczym Tevimbra (400 mg co 6 tygodni) w monoterapii przez maksymalnie 8 cykli lub do czasu nawrotu choroby, wystąpienia przerzutów lub niedopuszczalnej toksyczności [57].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tevimbra jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Podaje się go w infuzji i nie wolno podawać go we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie. Nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi ani podawać jednocześnie innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych [57].

Pierwsza infuzja w dawce 200 mg powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut. Do infuzji należy stosować zestaw do wlewów dożylnych, w skład którego wchodzi jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona, o małej zdolności wiązania białek [57].

Podanie pierwszej dawki produktu leczniczego Tevimbra wynoszącej 400 mg powinno trwać 120 minut (90 minut, jeśli lek podawano poprzednio w dawce 200 mg raz na 3 tygodnie). Jeśli wlew będzie dobrze

tolerowany, drugi wlew można podawać przez 60 minut. Jeśli drugi wlew jest dobrze tolerowany, kolejne wlewy można podawać w ciągu 30 minut [57].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [57].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Profil bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu opiera się na danych zbiorczych pochodzących od pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowania tislelizumabu w monoterapii to niedokrwistość (27,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (24,7%) oraz uczucie zmęczenia (24,6%). U pacjentów stosujących tislelizumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią najczęściej występują zdarzenia hematologiczne: neutropenia (71,6%), niedokrwistość (67,2%) i małopłytkowość (48,7%). Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu przedstawiono w tabeli () [57].

Tabela 21.
Zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych tislelizumabem [57]

Zdarzenia niepożądane	Tislelizumab w monoterapii N = 1952	Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią N = 1950
Zaburzenia zakaźne i pasożytnicze		
Zapalenie płuc o etiologii zakaźnej	Często	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia	Często	Bardzo często
Limfopenia	Często	Bardzo często
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	Nieznana	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół Sjögrena	Nie zgłaszano	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne		
Niedoczynność tarczycy	Bardzo często	Bardzo często
Nadczynność tarczycy	Często	Często
Zapalenie tarczycy	Często	Niezbyt często
Niedoczynność kory nadnerczy	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie przysadki mózgowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hiperglikemia	Często	Bardzo często
Hiponatremia	Często	Bardzo często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często
Cukrzyca	Niezbyt często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zespół Guillaina-Barrégo	Rzadko	Rzadko

Zdarzenia niepożądane	Tislelizumab w monoterapii N = 1952	Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią N = 1950
Zespół Guillaina-Barrégo	Nie zgłaszano	Rzadko
Miastenia	Nie zgłaszano	Rzadko
Zaburzenia oka		
Zapalenie błony naczyniowej oka	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia serca		
Zapalenie mięśnia sercowego	Niezbyt często	Często
Zapalenie osierdzia	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie tętnicze	Często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Często	Często
Zapalenie płuc	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Nudności	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często
Zapalenie jelita grubego	Niezbyt często	Często
Celiaklia	Rzadko	Nie zgłaszano
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zapalenie wątroby	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	Bardzo często	Bardzo często
Świąd	Bardzo często	Bardzo często
Bielactwo nabyte	Niezbyt często	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Niezbyt często	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Rzadko	Nie zgłaszano
Toksyczna rozpływna martwica naskórka	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból stawów	Często	Bardzo często
Ból mięśni	Często	Często
Zapalenie mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie stawów	Niezbyt często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zapalenie nerek	Niezbyt często	Niezbyt często
Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Rzadko	Nie zgłaszano
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Uczucie zmęczenia	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszony apetyt	Bardzo często	Bardzo często

Zdarzenia niepożądane	Tislelizumab w monoterapii N = 1952	Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią N = 1950
Badania diagnostyczne		
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Często	Często
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Reakcje związane z infuzją	Często	Często

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tevimbra otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 15 września 2023 roku [57].

7.2. Pembrolizumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02 [58].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, *programmed cell death-1*) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego [58].

Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmie rci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [58].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8 [58].

Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,3 – 5,9 [58].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Czerniak

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji [58].

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny [58].

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 ≥ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS ≥ 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną [58].

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, malignant pleural mesothelioma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwsze go rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowatego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych [58].

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia [58].

Rak urotelialny

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterap ii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 [58].

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5 -FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nie operacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [58].

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych [58].

Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient)

Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:

- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
- leczenie nieoperacyjne go lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny [58].

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;

- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii [58].

Rak przełyku

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 [58].

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami [58].

Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii [58].

Rak szyjki macicy

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami

raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 [58].

Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 [58].

Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych [58].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [58].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów. Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany podskórnie mogą zmienić sposób podania na podanie dożylne następnej zaplanowanej dawki. Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany dożylnie mogą zmienić na podanie podskórne następnej zaplanowanej dawki [58].

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Keytruda® na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem [58].

Dawkowanie

Podanie dożylne: Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych [58].

Podanie podskórne: Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań u osób dorosłych to:

- 395 mg co 3 tygodnie, podawana we wstrzyknięciu podskórnym trwającym 1 minutę lub
- 790 mg co 6 tygodni, podawana we wstrzyknięciu podskórnym trwającym 2 minuty [58].

Podanie dożylne: W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym [58].

Podanie podskórne: W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 395 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 790 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 13 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 790 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym [58].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Keytruda® podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy

zastępować lub podawać z pembrolizumabem podawanym podskórnie, ponieważ mają one różne zalecane dawki i drogi podawani Produktu leczniczego Keytruda® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy Keytruda® należy podawać jako pierwszy [58].

Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch. Przed podaniem produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań należy wyjąć z lodówki i pozostawić roztwór do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej przez co najmniej 30 minut. Należy wstrzyknąć produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań w tkankę podskórną uda lub brzucha, unikając obszaru znajdującego się w odległości 5 cm od pępka. Nie wstrzykiwać pod skórę uszkodzoną, obolałą, posiniaczoną, z bliznami, łuszczącą się lub z czerwonymi plamami. Zmieniać miejsca wstrzyknięcia dla kolejnych wstrzyknięć [58].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości występowania określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego [58].

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda® [58].

Tabela 22.
Zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem [58]

Klasyfikacja układów i narządów oraz kategoria częstości występowania	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemoradioterapią
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia
Niezbyt często	leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	niedokrwistość hemolityczna, eozynofilia
Rzadko	niedokrwistość hemolityczna, limfohistiocytoza hemofagocytarna, wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa	immunologiczna trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z infuzją dożylną	reakcja związana z infuzją dożylną
Niezbyt często	sarkoidoza	x
Rzadko	x	sarkoidoza

Klasyfikacja układów i narządów oraz kategoria częstości występowania	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemoradioterapią
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narząd litego	x
	Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy	niedoczynność kory nadnerczy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy	zapalenie przysadki mózgowej
Rzadko	niedoczynność przytarczyc	niedoczynność przytarczyc
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 1
	Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	x	bezsenność
Często	bezsenność	x
	Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa, ból głowy
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa letarg, zaburzenia smaku	zawroty głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zespół miasteniczny, epilepsja	zapalenie mózgu, epilepsja, letarg
Rzadko	zespół Guillain-Barré, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerw wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)	zespół miasteniczny, zespół Guillain-Barré, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)
	Zaburzenia oka	
Często	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka	zapalenie błony naczyniowej oka
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	x
	Zaburzenia serca	
Często	zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy	zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy
	Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	x	zapalenie naczyń
Rzadko	zapalenie naczyń	x
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc
	Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej

Klasyfikacja układów i narządów oraz kategoria częstości występowania	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemoradioterapią
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego	zapalenie trzustki, owrzodzenie przewodu pokarmowego
Rzadko	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	zapalenie wątroby	zapalenie wątroby
Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	świąd, wysypka	wysypka, łysienie, świąd
Często	ciężkie reakcje skórne, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	ciężkie reakcje skórne, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk
Niezbyt często	łuszczyca, rogowacenie liszajowate, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, rogowacenie liszajowate, bielactwo grudki
Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozpływna naskórka	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Często	zapalenie mięśni, bóle kończyn, zapalenie stawów	zapalenie mięśni, bóle kończyn, zapalenie stawów
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna	zapalenie pochewki ścięgna
Rzadko	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	x	ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	zapalenie nerek	zapalenie nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	x
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	x	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfataz zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy

STATUS REJESTRACYJNY

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®, podmiot odpowiedzialny Merck Sharp & Dohme B.V.) otrzymał w dniu 17 lipca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 24 marca 2020 roku [58].

Bibliografia

1. WHO. (2019) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD 10 Version: 2019. Dostęp: https://icd.who.int/browse10/2019/en.
2. WHO. (2024) International Classification of Diseases - ICD 11. Dostęp: https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en.
3. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, i in. (2022) Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice* 18(1):1–39.
4. [redacted]
5. GLOBOCAN 2022. Cancer today - statistics. Dostęp: https://gco.iarc.who.int/today/.
6. KRN. (2022) Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. Dostęp: https://onkologia.org.pl/pl/raporty.
7. Didkowska J, Wojciechowska U, Irzyk M, Rogalski M. (2025) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2023 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2026-01/0.nowotwory-krn-2025-book-20260123.pdf.
8. Manxhuka B, Hofmarcher T. (2024) Cancer Dashboard for Poland – Lung cancer. The Swedish Institute for Health Economics Dostęp: https://ihe.se/app/uploads/2024/09/IHE_-_Lung-Cancer_Dashboard_Poland_.pdf.
9. European Commission. (2022) European Cancer Information System (ECIS). Dostęp: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/en.
10. Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Sienkiewicz-Ulita AW, Woźnica K, Dziedzic M, Orłowski TM, Dziedzic DA. (2023) The effectiveness of surgical treatment of lung cancer in Polish academic and nonacademic centers. *Transl Lung Cancer Res* 12(8):1717–1727.
11. Raso MG, Wistuba II. (2007) Molecular Pathogenesis of Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer and a Proposal for Tissue Banking to Facilitate Identification of New Biomarkers. *Journal of Thoracic Oncology* 2(7, Supplement 3):S128–S135.
12. Szczeklik A, Gajewski P. J.Jassem, Rak płuca *Interna Szczeklika 2024 [wydanie elektroniczne, dostępne w aplikacji EmPendium]* Kraków 2024.
13. Jassem J, Wysocki WM, Mejza F. (2024) Interna - mały podręcznik. Rak płuca (mp.pl). Dostęp: http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.3.14.1..
14. Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostęp: http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf.
15. MZ. Profilaktyka onkolgiczna. Program badań w kierunku wykrywania raka płuca. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-w-kierunku-wykrywania-raka-pluca.
16. Immunoterapia – jak wyniki badań klinicznych zmieniają algorytmy leczenia chorych na NDRP. Dostęp: https://www.termedia.pl/onkologia/Immunoterapia-jak-wyniki-badan-klinicznych-zmieniaja-algorytmy-leczenia-chorych-na-NDRP,39169.html.
17. KRN. (2021) Nowotwory płuca i opłucnej. Dostęp: http://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-stadia-zaawansowania.
18. AOTMiT. (2026) Wniosek 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)" Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/214/AWA/214_AW_Opdivo%20_OTAD.423.2.8.2025_AWA_REOPTR.pdf.
19. Board PATE. (2020) [Table], Table 5. Definitions of TNM Stages IIIA, IIIB, and IIICa. Text, National Cancer Institute (US) Dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65865/table/CDR0000062932__485406/ (11.3.2026).
20. mp.pl. (2015) Skala ECOG. Dostęp: http://www.mp.pl/social/article/119778.
21. American Cancer Society. (2024) Lung Cancer Survival Rates. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html.
22. What Is Stage 4 Lung Cancer Life Expectancy? Dostęp: https://www.verywellhealth.com/what-is-stage-4-lung-cancer-life-expectancy-2249420 (20.3.2026).
23. Sheikh M, Virani S, Robbins HA, Foretova L, Holcatova I, Janout V, Lissowska J, Navratilova M, Mukeriya A, Ognjanovic M, Swiatkowska B, Zaridze D, Brennan P. (2023) Survival and prognostic factors of early-stage non-small cell lung cancer in Central and Eastern Europe: A prospective cohort study. *Cancer Med* 12(9):10563–10574.

24. Hendriksen BS, Ortiz BA, Wigle DA, Cassivi SD, Saddoughi SA, Puig CA, Shen KR, Reisenauer JS, Tapias LF. (2025) Risk factors and survival associated with lung cancer recurrence after curative-intent surgery: beyond TNM pathological staging. *Journal of Thoracic Disease* 17(11):.
25. Haesevoets S, Arents E, Cops D, Quadflieg K, Criel M, Ruttens D, Daenen M, Stevens D, Surmont V, Demeyer H, Burtin C. (2025) The impact of lung surgery, with or without (neo-)adjuvant therapy, on physical functioning in patients with nonsmall cell lung cancer: a scoping review. *European Respiratory Review* 34(175):.
26. Majem M, Basch E, Cella D, Garon EB, Herbst RS, Leighl NB. (2024) Understanding health-related quality of life measures used in early-stage non-small cell lung cancer clinical trials: A review. *Lung Cancer* 187:107419.
27. ZUS. Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Dostęp: https://psz.zus.pl/.
28. (2022) Opinie pacjentów nt. opieki i leczenia raka płuca w Polsce. Wnioski i rekomendacje. Sekcja Raka Płuca Fundacji TO SIĘ LECZY. Dostęp: https://tosieleczy.pl/wp-content/uploads/2022/02/Raport-Rak-Pluca-TSL-2022_wersja_light.pdf.
29. (2025) Zwrotnik Raka. Polska na progu zmian w leczeniu raka płuca. Wypowiedz prof. Tadeusza Orłowskiego. Dostęp: https://www.zwrotnikraka.pl/polska-na-progu-zmian-w-leczeniu-raka-pluca/.
30. Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Gryglewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna. Dostęp: https://pexps.pl/wp-content/uploads/2024/08/Rak-pluca-w-Polsce.pdf.
31. Misja Rak Płuca 2024-2034. Aktualizacja dokumentu kierunkowego z roadmapą. Stan na 2025. Polska Grupa Raka Płuca. Dostęp: https://polgrp.org.pl/wp-content/uploads/2025/11/MRP-Aktualizacja-2025-www.pdf.
32. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Płużański A, Śliwiński P, i in. (2025) Wytyczne PTOK. Nowotwory klatki piersiowej. *Oncol Clin Pract* 11(5):1–42.
33. Krzakowski M, Jassem, J. (2025) Nowotwory klatki piersiowej Thoracic neoplasms.
34. Management of Resectable Stage II-III NSCLC | ESMO. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-early-and-locally-advanced-nsclc/management-of-early-and-locally-advanced-nsclc/management-of-resectable-stage-ii-iii-nsclc (17.2.2026).
35. (2026) NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
36. Management of Early and Locally Advanced NSCLC | ESMO. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-early-and-locally-advanced-nsclc/management-of-early-and-locally-advanced-nsclc (23.2.2026).
37. Medicines | European Medicines Agency (EMA). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/medicines (3.3.2026).
38. Drugbank online. Tislelizumab. Dostęp: https://go.drugbank.com/drugs/DB14922.
39. BeiGene Receives European Commission Approval for Tislelizumab as Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer – NASDAQ (US) Website. Dostęp: https://ir.beigene.com/news/beigene-receives-european-commission-approval-for-tislelizumab-as-treatment-for-non-small-cell-lung-cancer/674be3d8-3577-48c9-be74-b57e5c1aad93/
40. Feng Y, Hong Y, Sun H. (2019) The molecular binding mechanism of tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, is differentiated from pembrolizumab and nivolumab.
41. Turner D. (2025) Positive CHMP opinion for Tevimbra in neoadjuvant/adjuvant NSCLC. Dostęp: https://www.ddw-online.com/positive-chmp-opinion-for-tevimbra-in-neoadjuvant-adjuvant-nsclc-35833-202507/ (2.3.2026).
42. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, Zhang P, Zhao G, Yang F, Han G, Cheng Y, Yu B, Yang Y, Chen H, Jiang J, i in. (2025) Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 13(2):119–129.
43. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. (2016) Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* 9:1023–1028.
44. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
45. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. (1994) The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 30A(5):635–642.
46. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. User guide. Dostęp: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf.
47. Zer A, Ahn M-J, Barlesi F, Bubendorf L, De Ruysscher D, Garrido P, Gautschi O, Hendriks LE, Jänne PA, Kerr KM, Mascaux C, Mitsudomi T, Peters S, Rolfo C, Sacher A, i in. (2025) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 36(11):1245–1262.

48. Opalikhin A, Friedland S, Madariaga ML, Owen DH, Besse B. (2025) Surgical and Perioperative Advances for Patients With Locally Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 45(3):e481060.
49. (2024) Overview | Pembrolizumab with chemotherapy before surgery (neoadjuvant) then alone after surgery (adjuvant) for treating resectable non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1017 (2.3.2026).
50. (2025) Overview | Durvalumab with chemotherapy before surgery (neoadjuvant) then alone after surgery (adjuvant) for treating resectable non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1030 (2.3.2026).
51. (2026) Overview | Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment then alone for adjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1127 (2.3.2026).
52. ASH. (2025) Management of Stage I, II, and Resectable Stage III NSCLC. Dostęp: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu014-early-stage-nsclc.pdf.
53. MZ. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/attachment/7a0e9a8f-b956-4500-a4fa-c8b0ca769c75.
54. URPL. (2025) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 grudnia 2025 w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2025/98/akt.pdf (26.2.2026).
55. IQWiG. (2026) [A25-122] Tislelizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: https://www.iqwig.de/en/projects/a25-122.html (24.2.2026).
56. Lista refundacyjna. Od 1 lipca nowe terapie dla pacjentów z rakiem płuca. Dostęp: https://pulsmedycyny.pl/medycyna/onkologia/lista-refundacyjna-od-1-lipca-nowosci-w-terapii-raka-pluca/#error=login_required&state=12e13b7b-d043-4dc9-b2f5-95ec05292237&iss=https%3A%2F%2Fsso.bonnierhealthcare.com%2Frealms%2Fpoland (11.3.2026).
57. EMA. (2025) ChPL Tevimbra (tislelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (27.1.2026).
58. EMA. (2025) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (10.2.2026).

Spis tabel, wykresów, rysunków

Tabele

Tabela 1. Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [5] 7
Tabela 2. Zapadalność na raka płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [5] 8
Tabela 3. Umieralność na raka płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [5] 8
Tabela 4. Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [5] 9
Tabela 5. Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) wg danych KRN [6] 9
Tabela 6. Zapadalność na raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2023 roku na podstawie danych KRN [7] 9
Tabela 7. Umieralność na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN i KRN [5, 6] 11
Tabela 8. Liczba pacjentów z resekcyjnym NDRP w zależności od stadium choroby– publikacja Zbytniewska 2023 [10] 11
Tabela 9. Wybrane zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca [12] 14
Tabela 10. Klasyfikacja TNM raka płuca (edycja z 2017 roku) [12] 16
Tabela 11. Stopnie zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM z 2017 roku [12] 17
Tabela 12. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [20] 18
Tabela 13. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z wczesnym NDRP 19
Tabela 14. Świadczenia ZUS wydane w latach 2022–2024 (ICD-10: C34) [27] 20
Tabela 15. Przeciwciała stosowane w immunoterapii NDRP (w tym w leczeniu okołooperacyjnym) [37] 22
Tabela 16. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka płuca 25
Tabela 17. Podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z resekcyjnym NDRP w II–III stopniu zaawansowania 26
Tabela 18. Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [53, 54] 29
Tabela 19. Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania tislelizumabu w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego NDRP 30
Tabela 20. Liczba pacjentów leczona pembrolizumabem w latach 2024-2025[a] 32
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych tislelizumabem [57] 39
Tabela 22. Zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem [58] 48

Wykresy

Wykres 1. Zapadalność na raka płuca wśród mężczyzn w krajach Unii Europejskiej w 2022 roku według ECIS [9] 10
Wykres 2. Zapadalność na raka płuca wśród kobiet w krajach Unii Europejskiej w 2022 roku według ECIS [9] 10
Wykres 3. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP [22] 18
Wykres 4. Pięcioletnie ryzyko nawrotu NDRP po zabiegu chirurgicznym w zależności od stadium zaawansowania choroby 19

Rysunki

Rysunek 1. Podział histologiczny raka płuca. Opracowanie własne na podstawie [3, 4] 6
Rysunek 2. Czynniki ryzyka rozwoju raka płuca (opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2024)[12] 13
Rysunek 3. Możliwe etapy leczenia okołooperacyjnego NDRP w stadium II-IIIA 21
Rysunek 4. Postępowanie terapeutyczne w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego NDRP (opracowanie własne) 27