

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Etiologia i patogenezę	15
2.1.2 Rozpoznawanie i ocena zaawansowania	18
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	30
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą	33
2.1.4.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie	33
2.1.4.2 Chorobowość w Europie i na świecie	39
2.1.4.3 Zapadalność i umieralność w Polsce	41
2.1.4.4 Chorobowość w Polsce	50
2.1.4.5 Rokowanie w Polsce	53
2.1.4.6 Obciążenie społeczno-ekonomiczne	55
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	60
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	63
2.2 Wybór populacji docelowej	71
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	71
3 Interwencja	74
3.1 Charakterystyka nivolumabu	74
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	76
3.1.2 Przeciwwskazania	78
3.1.3 Przedawkowanie	78
3.1.4 Działania niepożądane	78
3.1.5 Status refundacyjny w Polsce	84
3.1.5.1 Warunki refundacji dla nivolumabu	86
3.1.5.2 Ponowne zastosowanie nivolumabu w kolejnych liniach leczenia	89
3.1.5.3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	92
3.1.5.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	94
3.2 Charakterystyka cisplatyny	101
3.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora	102
3.2.1.2 Przeciwwskazania	102
3.2.1.3 Przedawkowanie	103
3.2.1.4 Działania niepożądane	103

3.3	Charakterystyka pemetreksedu	105
3.3.1.1	Status rejestracyjny komparatora	107
3.3.1.2	Przeciwwskazania	108
3.3.1.3	Przedawkowanie	108
3.3.1.4	Działania niepożądane	108
3.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	113
3.5	Refundowane technologie medyczne	115
4	Komparatory	117
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	117
4.2	Charakterystyka cisplatyny	118
4.3	Charakterystyka winorelbiny	118
4.3.1.1	Status rejestracyjny komparatora	120
4.3.1.2	Przeciwwskazania	120
4.3.1.3	Przedawkowanie	120
4.3.1.4	Działania niepożądane	121
5	Efekty zdrowotne	125
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	128
6	Podsumowanie	129
7	Aneks	131
7.1	Program lekowy	131
7.2	Refundowane technologie medyczne	134
7.3	Klasyfikacja TNM wg 7. edycji	151
7.4	Klasyfikacja TNM: 7 vs 8 edycja	153
	Spis rycin	154
	Spis tabel	156
	Bibliografia	159

Wykaz skrótów i akronimów

adj	terapia adjuwantowa
AIOM	<i>Associazione Italiana di Oncologia Medica (ang. Italian Association of Medical Oncology)</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
bd	brak danych
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRT	chemioradioterapia
CT	chemioterapia
CIS	rak <i>in situ</i> (ang. <i>carcinoma in situ</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MPR	duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>major pathological response</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
neo	terapia neoadjuwantowa
NIVO	niwolumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pCR	całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO (S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RFS	przeżycie wolne od nawrotów (ang. <i>relapse-free survival</i>)

RT	radioterapia
S	operacja (ang. <i>surgery</i>)
SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i> (ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i>)
TTDM	czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. <i>time to distant metastases</i>)
TNM	klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (ang. <i>Tumor Nodules Metastases</i>)
TTLR	czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. <i>time to locoregional recurrence</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Rak płuca to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyścielających drogi oddechowe. Miejsca powstawania nowotworu stanowią oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych (KRN). Ze względu na cechy histologiczne wyróżnia się dwa główne typy raka płuca: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80-85% przypadków oraz drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiedzialny za około 15% nowotworów płuca (Szczeklik 2022, PTOK 2022). Do powstania nowotworu płuca dochodzi wskutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego, zachodzącej w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki oraz jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej w wyniku działania czynników rakotwórczych. Najczęstszą przyczyną powstania raka płuca jest palenie tytoniu. Szacuje się, że czynnik ten odpowiada za 90% przypadków zachorowań. Wśród czynników ryzyka zachorowania na nowotwór płuca na drugim miejscu klasyfikuje się kontakt z kancerogennymi substancjami chemicznymi i pierwiastkami promieniotwórczymi. Wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca może być spowodowany także przez zanieczyszczenie środowiska, a przede wszystkim - powietrza (Szczeklik 2022). Ryzyko zachorowania na nowotwór płuca wzrasta również wraz z wiekiem - większość zachorowań występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci rejestrowana jest w populacji po 65. roku życia. Szczyt ryzyka zachorowania na nowotwór płuca przypada w ósmej oraz na przełomie szóstej i siódmej dekady życia odpowiednio u mężczyzn i kobiet (Krawczyk 2015).

W zależności od oceny stanu guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów, w których mogą wystąpić przerzuty wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania nowotworu płuca: I - nowotwór ograniczony do mięszu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych, II° - nowotwór ograniczony do mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca, III° - nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych oraz IV° - rozsiew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i płuca) (KRN).

Rak płuca we wczesnym stadium zaawansowania przebiega zazwyczaj bezobjawowo, stanowiąc jeden z tych nowotworów złośliwych, w przypadku których objawy choroby pojawiają się zwykle późno. Większość objawów raka płuca nie jest specyficzna dla tej choroby z racji częstego ich występowania w przypadku wielu innych chorób m.in. infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc czy gruźlicy. Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najważniejszym czynnikiem wpływającym na długość życia chorych z rakiem płuca jest wczesne rozpoznanie nowotworu uwzględniające jego stopień zaawansowania i typ histologiczny. Rak płuca najczęściej diagnozowany jest jednak w IIIB/C lub IV stadium zaawansowania choroby (60% chorych). Ogółem 5 lat przeżywa około 10-15% chorych, u których rozpoznano NDRP. U chorych kwalifikujących się do resekcji NDRP, tj. w stadium I-III A, 5 lat przeżywa około 40-50% pacjentów. Pacjenci w IV stopniu zaawansowania klinicznego stanowią najgorzej rokującą grupę chorych na NDRP, u których mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy (Szczeklik 2022).

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2020 roku na świecie odnotowano ponad 2,2 mln nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 11,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory. **W 2020 roku rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie** - zarejestrowano blisko 1,8 mln zgonów, co stanowi 18% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów (GLOBOCAN 2020). **Rak płuca stanowi również najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszą przyczynę zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce.** Według danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2019 roku odnotowano 22 692 zachorowań oraz 23 107 zgonów z powodu raka płuca (KRN Raporty). Dane epidemiologiczne obejmujące 11 krajów Unii Europejskiej wykazały, że w 2017 roku krajem o najwyższym wskaźniku umieralności z powodu raka płuca była Polska. Na podstawie analizy wyników tego badania wskazano również, że Polska była krajem o najwyższej liczbie utraconych lat życia w pełnym zdrowiu (DALY) (EIU 2019).

Rak płuca uznawany jest za jeden z najgorzej rokujących wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce. Pięcioletnie przeżycia uzyskuje się w Polsce u zaledwie 10-15% chorych z rakiem płuca, gdyż aż 80% wykrywanych w Polsce nowotworów złośliwych płuca jest już tak zaawansowanych, że nie kwalifikuje się do leczenia operacyjnego. Guz resekcyjny występuje w przybliżeniu u 20% chorych, ale tylko około 40% z nich przeżywa 5 lat. Wyniki leczenia pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego są dużo gorsze, a u około 40% chorych już w momencie ustalenia rozpoznania nowotwór jest w takim stadium zaawansowania, że jego wyleczenie jest niemożliwe (Ambroziewicz 2020).

Leczenie chorych na raka płuca można podzielić na trzy kategorie: leczenie o założeniu radykalnym tj. dające szansę na całkowite wyleczenie pacjenta, leczenie o założeniu paliatywnym, czyli mające na celu wydłużenie przeżycia, bez szansy na wyleczenie oraz leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia. Sposób leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, wydolności poszczególnych narządów oraz stanu ogólnego pacjenta. Wśród metod leczenia NDRP wyróżnia się: leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane) i immunoterapię (MP 2021).

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 (ChPL Opdivo).

Z powodu niedawnej publikacji wyników badania CheckMate 816 (Forde 2022) niwolumab w leczeniu neoadjuwantowym NDRP uwzględniono jedynie w wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2023) i *National Cancer Institute* (NCI 2023), które są bardzo często aktualizowane. Dodatkowo, badanie to było jedną z podstaw do opublikowania międzynarodowego konsensusu ekspertów dotyczącego stosowania immunoterapii w NDRP we wczesnych stadiach zaawansowania (Konsensus 2022). Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca zarejestrowany został przez FDA 4 marca 2022 roku, natomiast przez Komisję Europejską 26 czerwca 2023 roku. Ponadto, 22 marca 2023 roku niwolumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE NIVO 2023) i 30 marca 2023 r. - od *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH 2023b), we wskazaniu zgodnym z populacją objętą badaniem CheckMate 816, tj. operacyjny NDRP (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów chłonnych) u dorosłych. Ponadto, 7 września 2023 r. Haute Autorité de Santé (HAS 2023) wydał pozytywną rekomendację dotyczącą wczesnego dostępu do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów bez mutacji w genach *EGFR* i *ALK*, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym oraz treścią programu lekowego wnioskuje się o refundację terapii niwolumabem (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych. Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, ale znacznie węższa niż populacja włączona do badania CheckMate 816 (Forde 2022).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD 10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD 10: C45) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne i opinie ekspertów

na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, komparatorem dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią (neoNIVO-CT) we wnioskowanym wskazaniu będzie:

- neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT),

- neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT),
- brak leczenia przedoperacyjnego i pooperacyjnego (tylko operacja, S)
- chemioterapia adjuwantowa (adjCT).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel raportu, którym jest ocena stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP u dorosłych chorych z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych oraz bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* lub *ROS1*.

Rak płuca to choroba o bardzo złym rokowaniu, prowadząca do wysokiego odsetka nawrotów i zgonów. Dlatego niezwykle ważne jest jej wczesne wykrycie i skuteczne leczenie na wczesnych etapach zaawansowania. Niwolumab jest pierwszą i jedyną terapią o udowodnionej klinicznie skuteczności w analizowanym wskazaniu, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych. Rak płuca jest pierwszym wskazaniem do stosowania niwolumabu w terapii neoadjuwantowej (Obwieszczenie MZ).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu ¹ (stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych.
Interwencja (I)	Niwolumab (Opdivo®) + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym (3 cykle co 3 tyg.) (neoNIVO-CT).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT), • neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT), • brak leczenia przed- i pooperacyjnego, tj. sama operacja (S), • adjuwantowa chemioterapia (adjCT).
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS); • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>, pCR); • duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>major pathological response</i>, MPR); • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) • czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. <i>time to distant metastasis</i>, TTDM); • odpowiedź na leczenie; • punkty końcowe związane z operacją (np. odsetek wykonanych, opóźnionych i odwołanych operacji, czas trwania operacji, czas pobytu w szpitalu, podejście chirurgiczne, typ operacji, liczba pobranych węzłów chłonnych, długość opóźnienia operacji, kompletność resekcji); • przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2); • jakość życia; • głębokość odpowiedzi patomorfologicznej; • nawrót po operacji;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. <i>time to locoregional recurrence</i>, TTLR). Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenie niepożądane łącznie;• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;• ciężkie zdarzenia niepożądane;• zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji;• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;• zdarzenia niepożądane związane z operacją;• zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym;• zgony.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• Badania randomizowane z grupą kontrolną;• opracowania wtórne;• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych nivolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (t.j. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania nivolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;

¹ Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa zgodnie z wydaniami 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC: każdy pacjent z guzem o wielkości ≥ 5 cm; każdy pacjent z chorobą typu N1 lub N2 (niezależnie od wielkości guza pierwotnego); pacjenci z wieloma guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w różnych płatach po tej samej stronie; pacjenci z nowotworami naciekającymi struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekającymi opłucną trzewną, opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie śienne, śródpiersie, serce, wielkie pnie naczyniowe, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przetyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc, które sięgają obszaru wnęki lub obejmują całe płuco (ChPL Opdivo).

- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak płuca, nazywany również oskrzelopochodnym, to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyścielających drogi oddechowe. Miejsca powstawania nowotworu stanowią oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych (KRN).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34) obejmuje:

- C34.0 oskrzele główne:
 - C34.01 ostroga tchawicy,
 - C34.02 wnęka (płuca),
- C34.1 płąt górny płuca lub oskrzele płatowe górne,
- C34.2 płąt środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe,
- C34.3 płąt dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne,
- C34.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca,
- C34.9 oskrzele lub płuco, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10).

Najnowsza Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 obowiązująca od 1 stycznia 2022 roku na świecie, a która w Polsce zostanie wdrożona w najbliższym czasie, bardziej skupia się na typie komórek nowotworowych niż ich położeniu:

2C25 Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc:

- 2C25.0 Gruczolakorak oskrzeli lub płuc
- 2C25.1 Rak drobnokomórkowy oskrzeli lub płuc
- 2C25.2 Rak płaskonabłonkowy oskrzeli lub płuc
- 2C25.3 Rak wielkokomórkowy oskrzeli lub płuc
- 2C25.4 Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli lub płuc
- 2C25.5 Nieokreślony złośliwy nabłonkowy nowotwór oskrzeli lub płuc
- 2C25.Y Inne określone nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc
- 2C25.Z Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc, nieokreślone (tłumaczenie własne; ICD-11).

Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzielą się na:

- **raki niedrobnokomórkowe** (80-85%):
 - gruczolowy (ok. 40% przypadków) - najczęściej występuje w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuca), w mniejszym stopniu niż rak

płatkonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;

- płatkonabłonkowy (ok. 30% przypadków) - bardzo silnie związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo), często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym;
- wielkokomórkowy (<10% przypadków) - różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolaku;
- nieokreślony (ang. *not otherwise specified*, NOS) ($\leq 10\%$);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rzadkie nowotwory płuca (<5%):
 - nabłonkowe: rak gruczołowo-płatkonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak;
 - nienabłonkowe: guzy mezenchymalne, zarodkowe lub wywodzące się z układu chłonnego (Szczeklik 2022, PTOK 2022).

Częstość występowania najważniejszych typów histologicznych nowotworów złośliwych płuca, w oparciu o dane pochodzące z różnych źródeł, zestawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Odsetek występowania pierwotnych nowotworów złośliwych płuca.

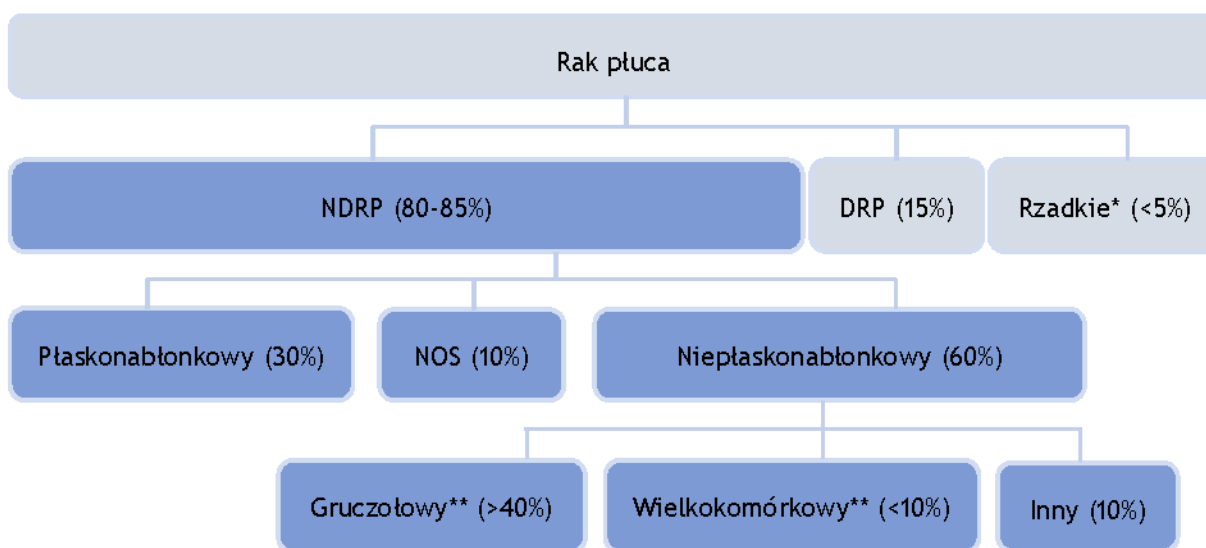
Rok pochodzenia danych	Rak drobnokomórkowy (DRP)	Rak niedrobnokomórkowy (NDRP)			
		płatkonabłonkowy	gruczołowy	wielkokomórkowy	nieokreślony
Chrostowska-Wynimko 2017					
1995	17-25%	31-40%	25-29%	10%	b.d.
2011	15%	30%	40%	10%	b.d.
2013	b.d.	16%*	69%*	3%*	11%*
PTOK 2022					
b.d.	13%	85%			
b.d.	13%	bd	bd	2%	$\leq 10\%$
Krzakowski 2019					
b.d.	15%	30%	45%	10%	b.d.
ACS 2023					
2015-2019 kobiety	14%	80%			
		24%	62%	1%	12%
2015-2019 mężczyźni	13%	82%			
		35%	52%	2%	11%
Duma 2019					
b.d.	15%	85%			
		25-30%	40%	5-10%	b.d.
Szczeklik 2022					
b.d.	15%	80-85%			

		30%	40%	<10%	b.d.
Cancer.Net 2023					
b.d.	10-15%	81%			

*odsetek wśród nowotworów niedrobnokomórkowych.

Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego wraz z częstością występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego wraz z częstością występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca (Szczeklik 2022, PTOK 2022).



* rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz guzy mezenchymalne, zarodkowe lub wywodzące się z układu chłonnego; ** zgodnie z PTOK 2022 obecnie wzrasta odsetek wykrywanych raków gruczołowych (>40%), natomiast odsetek chorych z diagnozą raka wielkokomórkowego zmniejszył się do 2%.

Klasyfikacji raka płuca można dokonać również w oparciu o wyniki badania histopatologicznego. Poniżej przedstawiono obowiązującą patomorfologiczną klasyfikację raka płuca wg WHO (Tab. 3).

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

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczołowy tapetujący • Rak gruczołowy groniasty • Rak gruczołowy brodawkowy • Rak gruczołowy drobnobrodawkowy • Rak gruczołowy lity • Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu • Rak gruczołowy koloidalny • Rak gruczołowy z komórek typu płodowego • Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego

	<ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczolowy o niewielkiej inwazyjności z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu • Zmiany przedinwazyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ atypowa hiperplazja gruczolowa ○ rak gruczolowy <i>in situ</i> z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący • Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący • Zmiana przedinwazyjna rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i>
Nowotwory neuroendokryne	<ul style="list-style-type: none"> • Rak drobnokomórkowy z odmianą w postaci raka złożonego • Rak wielkokomórkowy z odmianą w postaci raka złożonego • Rakowiaki typowy i atypowy • Zmiana przedinwazyjna - rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynnokomórkowa
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczolowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	<ul style="list-style-type: none"> • Rak mięsakowaty pleomorficzny • rak wrzecionowatokomórkowy • rak olbrzymiokomórkowy • Mięsakorak • Blastoma płuc
Raki typu z gruczołów ślinowych	<ul style="list-style-type: none"> • Rak śluzowo-naskórkowy • Rak gruczolowo-torbielowaty
Raki niesklasyfikowane	

Dodatkowo, na podstawie badania histologicznego ustala się stopień złośliwości nowotworu (cecha G, ang. *grade*) - patrz tabela poniżej. Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia (PTOK 2022).

Tab. 4. Stopnie złośliwości raka płuca (PTOK 2022).

Cecha	Charakterystyka
GX	brak możliwości określenia zróżnicowania
G1	zróżnicowanie wysokie
G2	zróżnicowanie umiarkowane
G3	zróżnicowanie niskie
G4	rak niezróżnicowany

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Do powstania nowotworu płuca dochodzi wskutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego, zachodzącej w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki oraz jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej w wyniku działania czynników rakotwórczych.

Najczęstszą przyczyną powstania raka płuca jest palenie tytoniu. Szacuje się, że czynnik ten odpowiada za 90% przypadków zachorowań u mężczyzn i 80% zachorowań u kobiet. Dym tytoniowy zawiera kilka tysięcy związków chemicznych, z których kilkadziesiąt to substancje o udowodnionym silnym działaniu rakotwórczym. Do głównych kancerogenów należą węglowodory aromatyczne (benzopiren, dibenzoantracen), które powodują mutacje antyjonkogenu p53. Ryzyko zachorowania jest proporcjonalne do długości czasu palenia tytoniu, liczby wypalanych papierosów oraz wieku rozpoczęcia palenia. U osób, które zaprzestały palenia tytoniu, ryzyko zachorowania na raka płuca stopniowo maleje, by po wielu latach znaleźć się na poziomie około dwukrotnie wyższym niż u osób niepalących. Biernie palenie tytoniu także wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania na raka płuca w porównaniu z osobami nienarażonymi na dym tytoniowy - szacuje się, że ok. 20-50% osób „niepalących”, które chorują na raka płuca, to bierni palacze tytoniu (Szczeklik 2022, Siddiqui 2023).

Wśród czynników ryzyka zachorowania na nowotwór płuca na drugim miejscu klasyfikuje się kontakt z kancerogennymi substancjami chemicznymi i pierwiastkami promieniotwórczymi. Do substancji tego typu należą między innymi: azbest (długotrwała ekspozycja na pyły zawierające włókna azbestu stanowi podstawowy czynnik ryzyka zachorowania na międzybłoniaka opłucnej), arsen nieorganiczny, kadm, chrom, nikiel, eter halogenowy, chlorek winylu, krzemionka, a spośród pierwiastków promieniotwórczych wymienia się głównie radon. Radon to bezbarwny i bezwonny gaz powstający na drodze rozpadu radioaktywnego radu, który z kolei jest produktem rozpadu uranu znajdującego się w skorupie ziemskiej. Produkty rozpadu promieniotwórczego wywołują mutacje, które mogą doprowadzić do powstania nowotworu. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące np. u osób poddanych wcześniej radioterapii na okolicę klatki piersiowej lub pracowników kopalń narażonych na promieniowanie jonizujące również stanowi czynnik ryzyka zachorowania na raka płuca. Wskazano również wzrost ryzyka zachorowania przy długotrwałej ekspozycji na spaliny węgla i paliw płynnych (Catekinois 2006, KRN).

Wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca może być spowodowany także przez zanieczyszczenie środowiska, a przede wszystkim - powietrza. Z przeprowadzonych badań wynika, iż ryzyko zachorowania na raka płuca jest zdecydowanie większe w regionach silnie zurbanizowanych, uprzemysłowionych, z rozwiniętą siecią transportu, w szczególności opartą na wykorzystaniu silników spalinowych (Chen 2008).

Czynniki genetyczne oraz ich rola w zakresie powstania nowotworu płuca nie są jak dotąd dobrze poznane. Częste występowanie raka płuca w niektórych rodzinach może być związane z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do nadmiernej aktywacji związków rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym lub ze zbyt wolnym usuwaniem tych związków z organizmu. Skłonność do wolnej naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nabłonka oddechowego po zadziałaniu czynników rakotwórczych również może być dziedziczona (KRN). Z przeprowadzonych badań wynika, iż 8% zachorowań na raka płuca jest związana z czynnikami dziedziczenia - u krewnych osób z nowotworem płuca, ryzyko zachorowania wzrasta 2-4-krotnie (Yang 2013). Predyspozycje genetyczne odgrywają szczególną rolę u osób młodych oraz niepalących, u których rozpoznawany jest rak płuca (ACS 2023, ACS 2018, ERS).

Ryzyko zachorowania na nowotwór płuca wrasta również wraz z wiekiem - większość zachorowań występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci rejestrowana jest w populacji po 65.

roku życia. Szczyt ryzyka zachorowania na nowotwór płuca przypada w ósmej oraz na przełomie szóstej i siódmej dekady życia odpowiednio u mężczyzn i kobiet (Krawczyk 2015).

Rak płuca może stanowić także nowotwór wtórny, powstały na skutek przerzutów do płuc u pacjentów już chorych onkologicznie. Do nowotworów, które często dają przerzuty do płuc należą: rak nerki, rak piersi, rak jelita grubego, czerniak, mięsaki kości i tkanek miękkich. Komórki nowotworowe do płuc dostają się przez naczynia chłonne lub krwionośne (Krawczyk 2015).

Jednym z czynników zwiększających ryzyko wystąpienia raka płuca jest również zakażenie wirusem HIV. Szacuje się, że osoby zakażone wirusem HIV mają wyższe ryzyko zachorowania na nowotwór płuca, niż osoby niezakażone, z szacunkowym ryzykiem względnym w zakresie od 2 do 11. Rak płuca u osób zakażonych wirusem HIV rozwija się prawie wyłącznie u osób palących, ale zakażenie wirusem HIV wydaje się zwiększać ryzyko zachorowania co najmniej 2,5-krotnie. W porównaniu z pacjentami z rakiem płuca w populacji ogólnej, pacjenci zakażeni wirusem HIV z rakiem płuca są znacznie młodszy. Większość pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i rakiem płuca jest diagnozowanych w zaawansowanym stadium choroby i ma znacznie krótszą medianę przeżycia. U osób zakażonych wirusem HIV rak płuca jest najczęstszym i najbardziej śmiertelnym nowotworem złośliwym niezwiązanym z AIDS, stanowiącym około 16% zgonów (Alberg 2013). Większość tych przypadków stanowią gruczolakoraki (Hou 2013).

Choroby płuc, takie jak przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc i idiopatyczne zwłóknienie płuc także zwiększają ryzyko wystąpienia raka płuca (Siddiqui 2023).

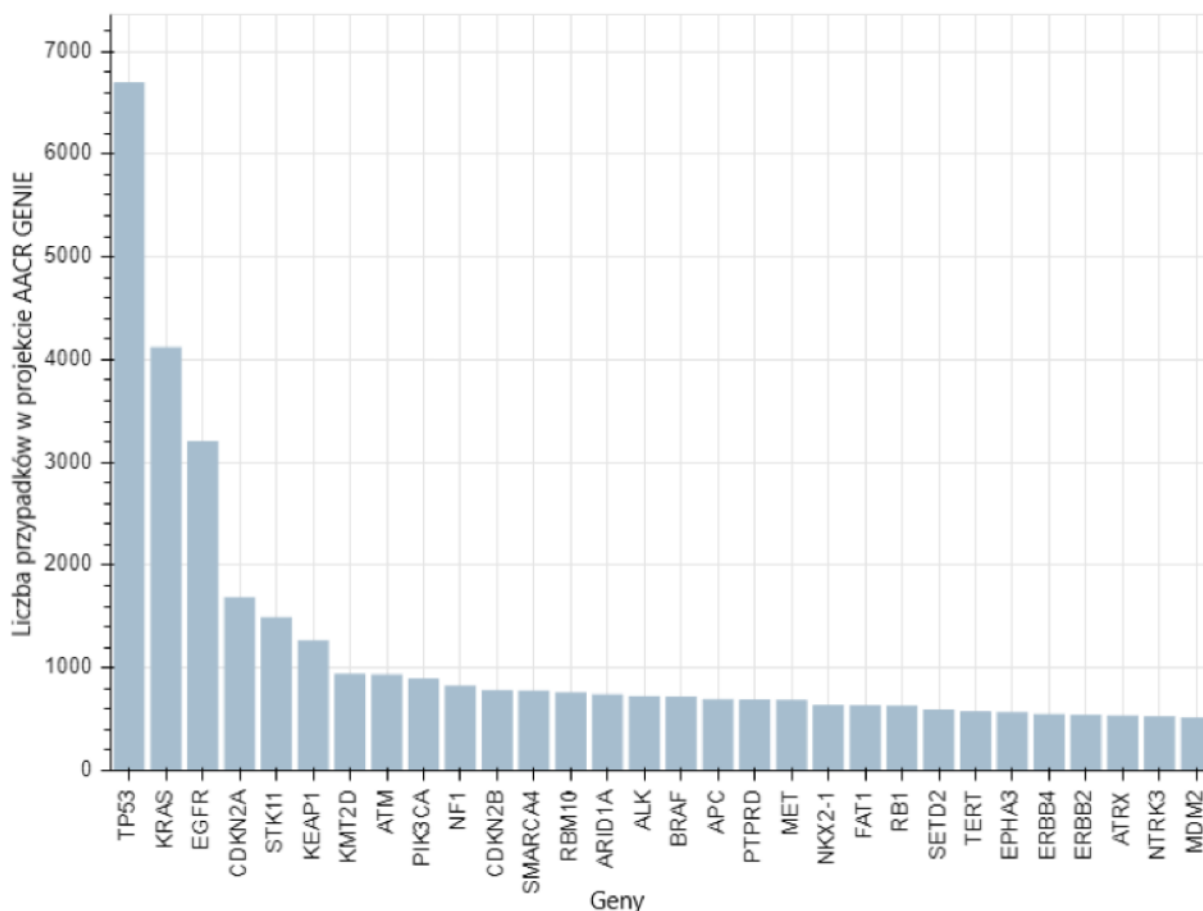
Patofizjologia raka płuca jest bardzo złożona i nie do końca poznana. Przypuszcza się, że wielokrotne narażenie na czynniki rakotwórcze, w szczególności dym papierosowy, prowadzi do dysplazji nabłonka płuc. W przypadku gdy ekspozycja na czynniki rakotwórcze trwa, prowadzi to do mutacji genetycznych i wpływa na syntezę białek. To z kolei zaburza cykl komórkowy i sprzyja karcynogenezie (Siddiqui 2023). Inicjacja procesu karcynogenezy ma miejsce dość wcześnie, o czym świadczą podobne mutacje genetyczne między obecnymi a byłymi palaczami (np. delecja 3p, mutacje p53). Palenie powoduje zatem tzw. „efekt pola” na nabłonku płuc, zapewniając dużą liczbę zainicjowanych komórek, zwiększając przy tym ryzyko ich transformacji. Ciągła ekspozycja na dym papierosowy pozwala na akumulację dodatkowych mutacji wynikających z chronicznego podrażnienia i obecności promotorów dymu papierosowego (np. nikotyna, fenol, formaldehyd). Czas między początkiem palenia a zachorowaniem na raka płuca jest stosunkowo długi i wynosi 20-25 lat. Ryzyko zachorowania na raka zmniejsza się po zaprzestaniu palenia, ale istniejące zainicjowane komórki mogą się rozwijać, jeśli inny czynnik rakotwórczy kontynuuje ten proces (Herbst 2008, Larsen 2011, Miller 2005).

Najczęstsze mutacje genetyczne odpowiedzialne za rozwój raka płuca to MYC, BCL2, c-KIT, p53 i RB dla drobnokomórkowego raka płuca oraz EGFR, KRAS, CD44 i p16 dla niedrobnokomórkowego raka płuca (Herbst 2008, Larsen 2011, Siddiqui 2023). Mutacje te dotyczą genów supresorowych guza (powodując ich inaktywację) lub onkogenów (powodując ich aktywację), prowadząc do niekontrolowanej replikacji i wzrostu komórek w płucach.

Według danych z bazy międzynarodowego konsorcjum *Projekt AACR GENIE* najczęstsze zmiany genetyczne (mutacje, reorganizacje, amplifikacje), związane z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, dotyczą genów: TP53, KRAS, EGFR, CDKN2A i STK11.

Najczęściej zmienione geny w niedrobnokomórkowym raku płuca zestawiono na Ryc. 2. Zmiany te to najczęściej mutacje (My Cancer Genome 2017, AACR Project GENIE 2017).

Ryc. 2. Najczęściej zmienione geny w NDRP (My Cancer Genome 2017).



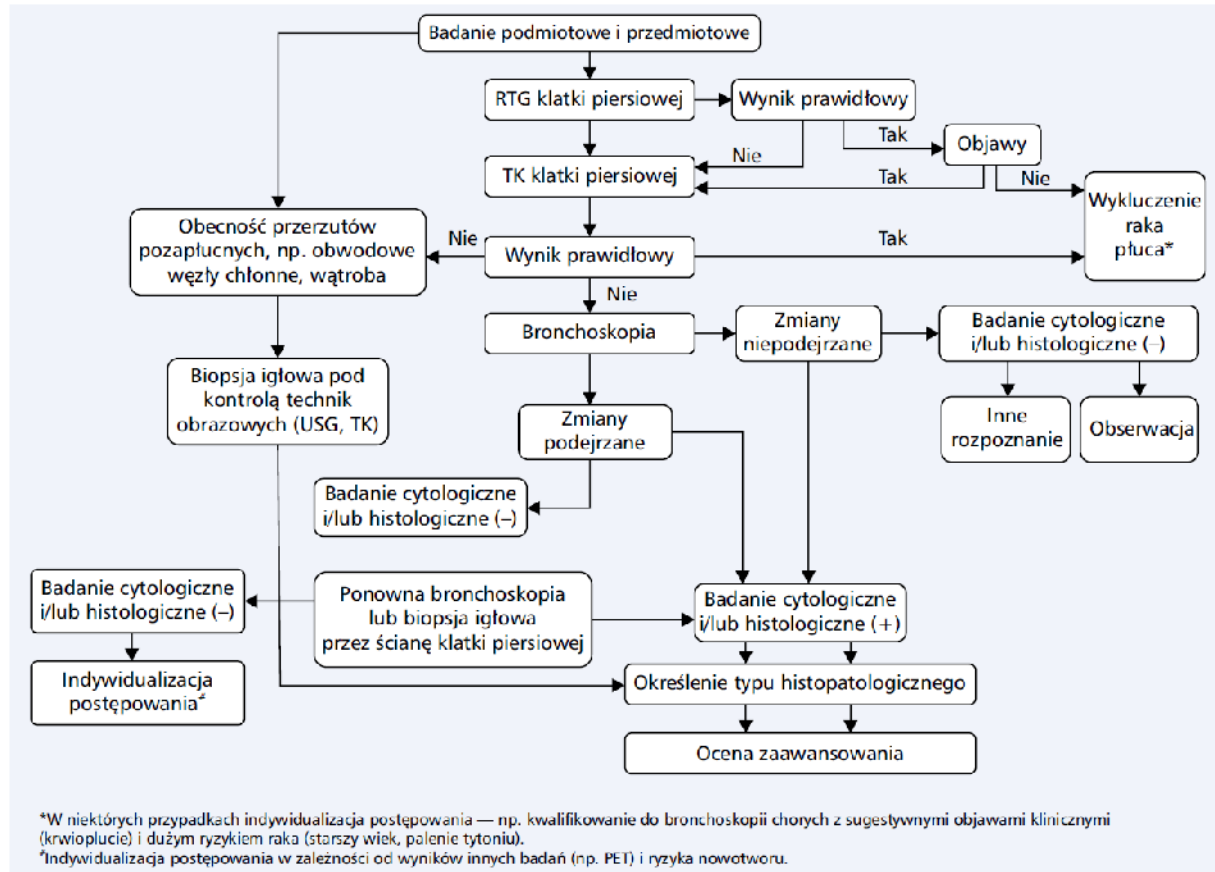
2.1.2 Rozpoznawanie i ocena zaawansowania

Procedura diagnostyczna nowotworu płuc obejmuje rozpoznanie oraz określenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby. W celu rozpoznania raka płuc wykonuje się:

- badanie podmiotowe (wywiad lekarski, ocena czynników ryzyka rozwoju choroby),
- badanie przedmiotowe (ocena objawów),
- ocenę stanu sprawności,
- badania obrazowe,
- badania endoskopowe dróg oddechowych/bronchofiberoskopię,
- badania cytologiczne,
- badania laboratoryjne,
- badania patomorfologiczne,
- badania molekularne.

Zasady postępowania diagnostycznego przedstawiono na Ryc. 3. Szczegółowy opis poszczególnych badań przeprowadzanych w ramach diagnostyki raka płuc zamieszczono poniżej.

Ryc. 3. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (PTOK 2022).



PET - pozytonowa tomografia emisyjna; RTG - rentgenografia; TK - tomografia komputerowa; USG - ultrasonografia.

Rak płuca jest jednym z nowotworów złośliwych, w przypadku których objawy choroby pojawiają się zwykle późno. W przypadku podejrzenia raka płuca **badanie podmiotowe** przeprowadzane jest w kierunku dokładnej oceny objawów (m.in. kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie) oraz narażenia na czynniki rozwoju nowotworu, tj. czynnego lub biernego narażenia na dym tytoniowy, występowania nowotworów w rodzinie, czy ekspozycji na szkodliwe czynniki środowiskowe (PTOK 2022).

U osób z podejrzeniem raka płuca kolejnym etapem jest przeprowadzenie **badania przedmiotowego**, które uwzględnić powinno w szczególności:

- objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia piersiowego, odgłos opukowego lub szmeru pęcherzykowego oraz osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji,
- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych),
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego),

- objawy obecności wysięku osierdziowego i nacieku mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, arytmia),
- objawy zespołu żyły głównej górnej (SVCS) (obrzęk twarzy, nasilona duszność, powiększony obwód szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie twarzy i błon śluzowych),
- hepatomegalię,
- bolesność uciskowa układu kostnego i ściany klatki piersiowej,
- objawy paranowotworowe,
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego,
- pomiar masy ciała w stosunku do wartości niezależnej (PTOK 2022).

Wystąpienie wyżej wymienionych objawów podczas badania fizykalnego układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka płuca jest bezwzględnym wskazaniem do prowadzenia dalszej diagnostyki (PTOK 2022).

Istotnym elementem w diagnostyce raka płuc jest także **ocena stanu sprawności** pacjentów, która powinna być przeprowadzona z wykorzystaniem skali wg Zubroda przyjętej przez WHO i ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (PTOK 2022, Szczeklik 2022).

Tab. 5. Skala sprawności wg Zubroda przyjęta przez WHO i ECOG (Szczeklik 2022).

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

Podstawową rolę w diagnostyce nowotworu płuc stanowią **badania obrazowe**. Badania te pozwalają określić umiejscowienie guza w płucu, ustalenie zaawansowania regionalnego oraz wykrycie przerzutów odległych. Badania obrazowe obejmują:

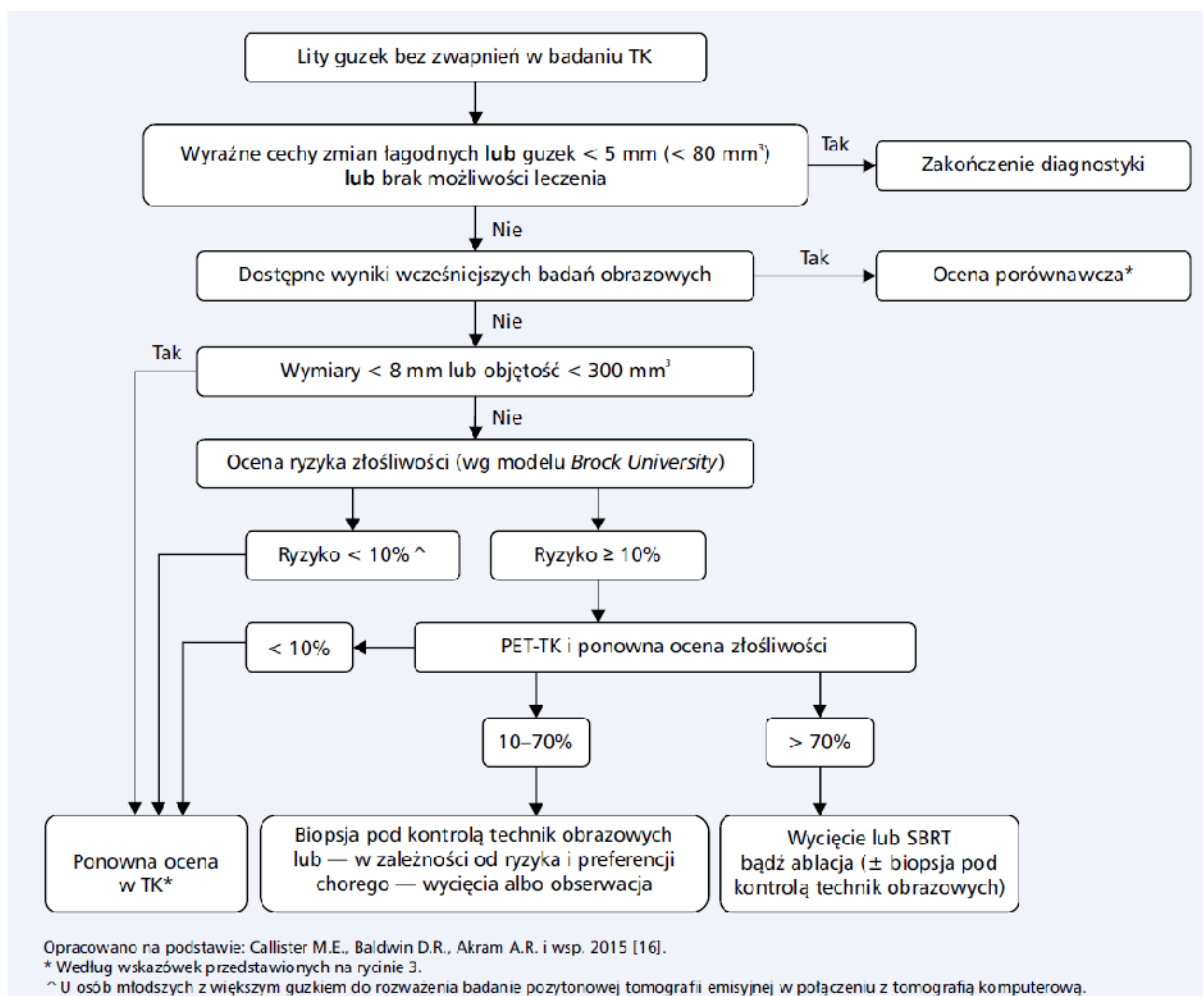
- badanie RTG klatki piersiowej w projekcjach tylnoprzodniej i bocznej - pozwala na wykrycie zmian radiologicznych spowodowanych przez guza, takich jak: cień okrągły w miąższu płucnym (zmiana całkowicie lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. matowej szyby), zmiany zarysu wnęki, zaburzenia powietrzności (asymetria, niedodma związana ze zwężeniem dróg oddechowych), powiększenie węzłów chłonnych wnękowych lub śródpiersiowych, obecność płynu w jamie opłucnej,

uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach (prawidłowy RTG klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca, zwłaszcza w przypadku guzów małych i umiejscowionych w okolicach o ograniczonej dostępności, np. szczyt płuca lub śródpiersie);

- tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej - podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym mięszu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych),
- pozytonowa tomografia emisyjna (PET i PET-TK) - pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy, a także wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową, umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego lub radykalnej radioterapii, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania, jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przetyku,
- badanie MRI - badanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa czy w szczycie płuca (Krawczyk 2015, PTOK 2022, Szczeklik 2022).

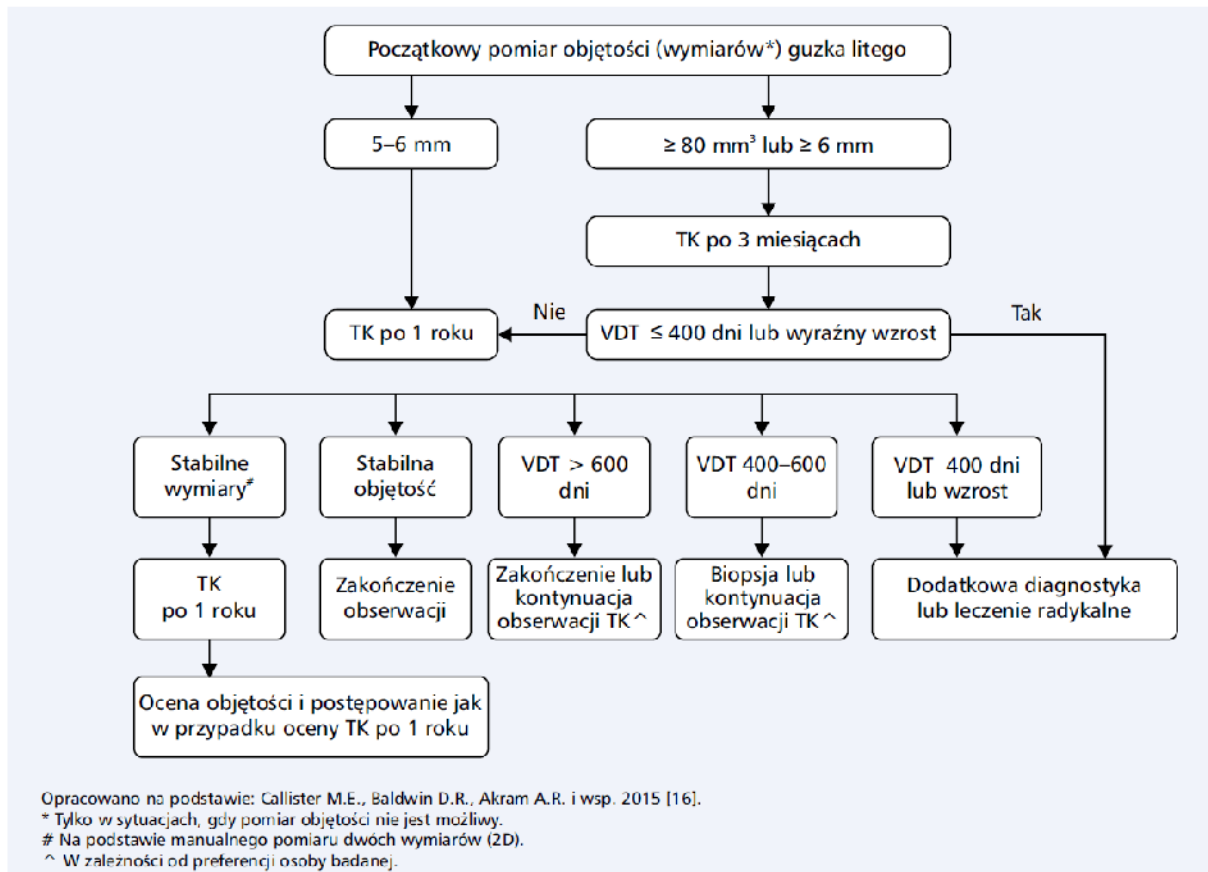
W przypadku wykrycia w mięszu płuca pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm wskazane jest zastosowanie procedury zaproponowanej przez *Fleischner Society* (Ryc. 4), której głównymi elementami jest ustalenie możliwości resekcji oraz prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany (PTOK 2022).

Ryc. 4. Początkowe postępowanie diagnostyczne u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (PTOK 2022).



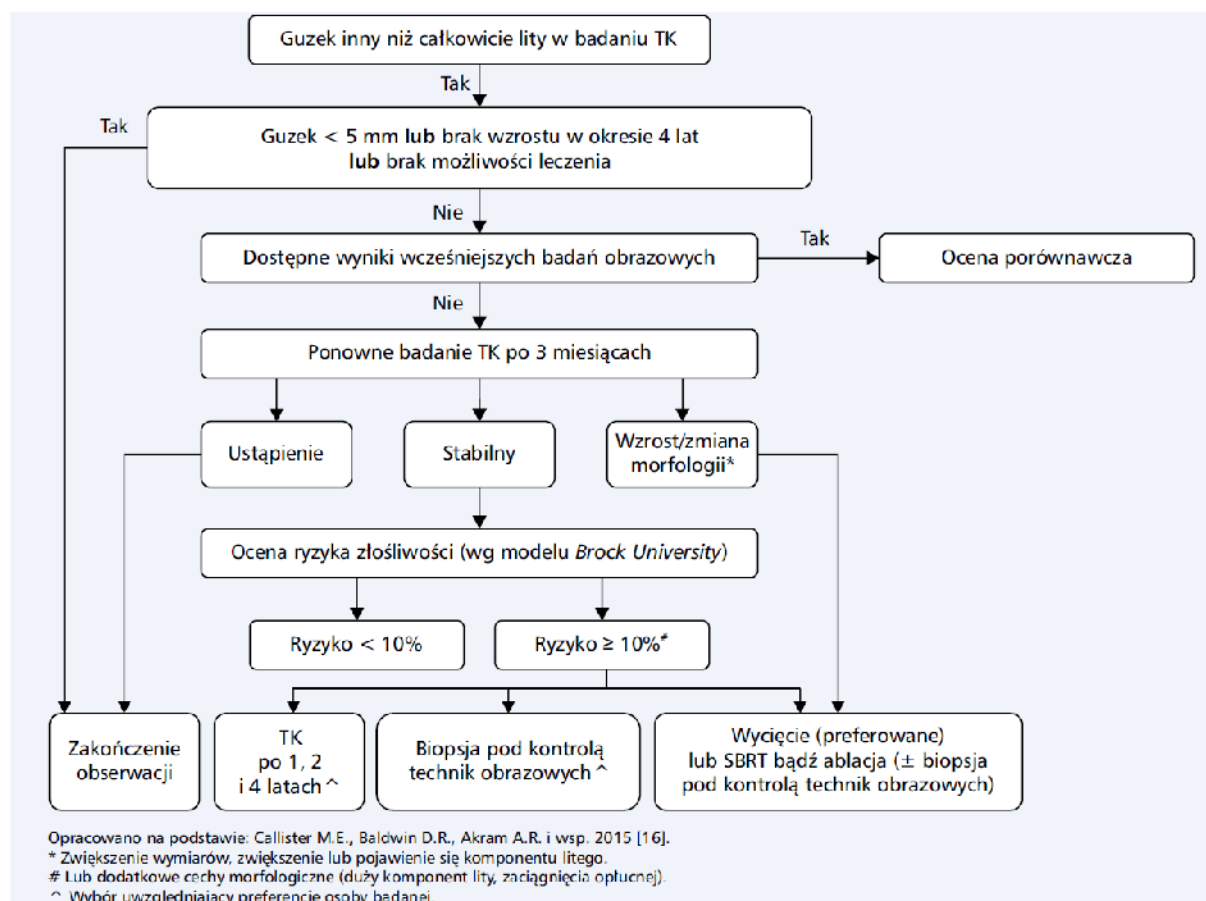
PET - pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*); TK – tomografia komputerowa; SBRT - radioterapia stereotaktyczna (ang. *stereotactic body radiation therapy*).

Ryc. 5. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (PTOK 2022).



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

Ryc. 6. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (PTOK 2022).



TK – tomografia komputerowa; SBRT - radioterapia stereotaktyczna (ang. *stereotactic body radiation therapy*).

Badanie bronchofiberoskopowe (badanie endoskopowe dróg oddechowych) wskazane jest u pacjentów z podejrzeniem raka płuca z racji konieczności przy kwalifikowaniu do leczenia operacyjnego (w tym radykalnego), możliwości uzyskania próbki cytologicznej lub histologicznej, a także pomocne jest w ocenie stopnia zaawansowania raka. Badanie wykonywane jest za pomocą bronchoskopu - specjalnego urządzenia wprowadzanego przez nos lub usta. Badanie to pozwala na ocenę zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzskrzelowych, pobieranie materiału do badania mikroskopowego (wycinki ze ściany oskrzela/guza, przezoskrzelowa biopsja płuca i węzłów chłonnych pod kontrolą USG wewnątrzskrzelowej (EBUS), poptuczyny oskrzelowe) (Krawczyk 2015, PTOK 2022, Szczeklik 2022).

Badania cytologiczne obejmują przede wszystkim badanie płwociny (obecnie rzadziej wykorzystywane), płynu z jamy opłucnej, poptuczyn oskrzelowych, materiału z BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) przezoskrzelowej, lub przezprzetykowej (pod kontrolą USG) albo transtorakalnej (przez ścianę klatki piersiowej, na ogół pod kontrolą USG (lub TK), w przypadku guzów w obwodowych częściach płuc) (Szczeklik 2022, Krawczyk 2015).

W ramach innych metod rozpoznania raka płuca wymienia się również: **aspiracyjną biopsję cienkoigłową**, przeprowadzaną przez ścianę klatki piersiowej oraz przy kontroli tomografii komputerowej, która pozwala na pobranie wycinka tkanki objętej zmianą nowotworową, **badanie histologiczne obwodowych węzłów chłonnych** z podejrzeniem przerzutu (nadobojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych), **wziernikowanie śródpiersia** (tj.

mediastinoskopia - pozwala na zobrazowanie zawartości śródpiersia, polega na wprowadzeniu mediastinoskopu poprzez nacięcie na szyi o rozmiarze 3-5 cm), **wideotorakoskopię** (jedna z endoskopowych metod diagnostycznych), **torakocentezę** (polega na nakłuciu jamy opłucnowej). Jeśli ww. metody nie pozwalają ustalić rozpoznania – zwykle niezbędna jest **torakotomia** (polega na otwarciu ściany klatki piersiowej) (Krawczyk 2015, Szczeklik 2022).

Przed rozpoczęciem leczenia radykalnego (chirurgia, radioterapia) uzupełnienie diagnostyki stanowić powinna ocena wydolności oddechowej na podstawie **badania spirometrycznego** i **badania wysiłkowego** oraz **stanu układowo-naczyniowego** (elektrokardiografia i echokardiografia oraz w uzasadnionych sytuacjach elektrokardiografia wysiłkowa i koronarografia) (Krawczyk 2015).

W ramach wstępnej diagnozy raka płuca konieczne jest wykonanie odpowiednich **badań laboratoryjnych**, tj. pełnej morfologii krwi z rozmazem i wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (poziom glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny i transaminazy, fosfatazy alkalicznej w surowicy i LDH) oraz analizę ogólną moczu. Inne badania wykonywane są w zależności od indywidualnych wskazań. W ramach wstępnej diagnozy i monitorowania przebiegu leczenia nie zaleca się oceny markerów surowicy, m.in. antygenu rakowo-łożniowego (CEA) lub fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) (PTOK 2022).

Istotnym elementem w diagnostyce raka płuca jest **badanie patomorfologiczne**, które umożliwia ostateczne rozpoznanie nowotworu po dokładnym badaniu komórek i tkanek uzyskanych ze zmiany nowotworowej. Celem oceny patomorfologicznej w diagnostyce raka płuca jest określenie typu i podtypu histologicznego, zakresu guza, różnicowania zmian pierwotnych i wtórnych, ocena tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. Podstawowe badania w diagnostyce patomorfologicznej raka płuca obejmują:

- ocenę histologiczną próbki tkanki pobranej podczas bronchofiberoskopii lub większych zabiegów chirurgicznych,
- ocenę cytologiczną wymazu lub popłuczyn z oskrzeli,
- ocenę histologiczną lub cytologiczną materiału uzyskanego z biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przetyku lub płynu z jamy opłucnej (PTOK 2022, Krawczyk 2015).

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględniać określenie cech neuroendokrynnych na podstawie obrazu mikroskopowego oraz wykonanie badania IHC (reakcja immunohistochemiczna). Na podstawie materiału otrzymanego do badania mikroskopowego określa się typ oraz podtyp morfologiczny raka, tj. stwierdza się czy jest on drobnokomórkowy (DRP) czy niedrobnokomórkowy (NDRP), a w przypadku diagnostyki NDRP ustala się, czy wykazuje on różnicowanie gruczołowe, czy płaskonabłonkowe. Dokładne określenie postaci morfologicznej nowotworu wymaga wykonania dodatkowych badań z wykorzystaniem znakowanych przeciwciał immunohistochemicznych (najczęściej stosowane jest przeciwciało TTF-1, którego ekspresja wskazuje na różnicowanie gruczołowe raka, lub przeciwciało p40 lub p63, wskazujące na immunofenotyp raka płaskonabłonkowego). W przypadku gdy nie uda się ustalić postaci morfologicznej raka, a wyniki wykonanych reakcji immunohistochemicznych są negatywne, wówczas nowotwór

określa się mianem raka niedrobnokomórkowego typu NOS (ang. *not otherwise specified*), czyli bez możliwości ustalenia podtypu morfologicznego (Ambroziewicz 2020)

W przypadku uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy równoczesnym występowaniu cech klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo nowotworu zespół wielospecjalistyczny może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (PTOK 2022).

Obecnie diagnoza raka płuca obejmuje również **badania molekularne**. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić z użyciem materiału tkankowego i cytologicznego (np. w aspiracie uzyskanym z biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Alternatywą dla badań molekularnych z wykorzystaniem tkanek lub materiału cytologicznego jest zastosowanie krążącego we krwi wolnego od osocza DNA (cfDNA), tzw. biopsja płynna (PTOK 2022).

Osoby z rozpoznaniem rakiem gruczołowym lub rakiem niedrobnokomórkowym typu NOS (tj. NDRP bez możliwości ustalenia podtypu morfologicznego) powinny mieć wykonane badania w kierunku występowania mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* i *ROS1*. Badania te umożliwiają indywidualny dobór leczenia. Zatem możliwość zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, u chorych na gruczolakoraka i NDRP typu NOS, należy ocenić w oparciu o obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu *EGFR* (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność), które występują *de novo* u odpowiednio 10-15% oraz 1% pacjentów. W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji zaleca się wykonanie powtórnej biopsji w celu obecności wtórnej mutacji T790M w genie *EGFR* (mutacja związana z opornością na TKI EGFR). Ocena statusu KRAS nie jest konieczna, ponieważ nie ma wpływu na wybór leczenia systemowego. U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonym NDRP bez mutacji aktywujących w genie *EGFR* należy ocenić geny *ALK* i *ROS1* w celu wykrycia rearanżacji, które występują u odpowiednio 3-5% i 1% chorych. Obecność rearanżacji w obu genach powinna być potwierdzona przez hybrydyzację fluorescencyjną *in situ* (FISH). Wskazana jest jednak wstępna selekcja pacjentów na podstawie oceny ekspresji białek fuzyjnych ALK i ROS1 za pomocą IHC. Obecność rearanżacji genu *ALK* lub *ROS1* jest wskazaniem do zastosowania kryzotynibu lub innych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK. Obecnie do praktyki wprowadzana jest metoda sekwencjonowania nowej generacji (NGS), która umożliwia jednoczesną ocenę stanu wielu genów i skraca czas badań molekularnych. Złożoność i trudności interpretacyjne powodują, że test NGS powinien być wykonywany wyłącznie w laboratoriach posiadających udokumentowane doświadczenie w tym zakresie. U chorych w zaawansowanym stadium choroby, kwalifikujących się do immunoterapii inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego określić należy ekspresję białka PD-L1 (PTOK 2022). U pacjentów z rozpoznaniem innym niż rak płaskonabłonkowy powinny być wykonane wszystkie markery predykcyjne, w tym również ekspresja białka PD-L1. U pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym wykonuje się wyłącznie predykcyjny test immunochemiczny w kierunku ekspresji białka PD-L1 (Ambroziewicz 2020).

W celu właściwego i skutecznego leczenia raka płuca niezbędne jest precyzyjne **określenie stopnia zaawansowania klinicznego** choroby nowotworowej, przeprowadzane w oparciu o klasyfikację TNM, która obejmuje ocenę:

- stanu guza pierwotnego (cecha T),
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N),

- narządów, w których mogą wystąpić przerzuty (cecha M) (PTOK 2022).

Na podstawie łącznej oceny cech T, N i M określany jest kliniczny stopień zaawansowania NDRP. W poniższych tabelach zestawiono odpowiednio szczegółowy sposób klasyfikacji stopnia zaawansowania TNM raka płuca oraz ocenę poszczególnych cech TNM (PTOK 2022, Szczeklik 2022). W zależności od pogrupowania tych kategorii wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania nowotworu płuca, które w pewnym uproszczeniu oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

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

Na podstawie badania histologicznego ustala się stopień złośliwości nowotworu (PTOK 2022, Szczeklik 2022). W momencie rozpoznania NDRP odsetek pacjentów w stadiach I-II, III i IV wynosi odpowiednio około 25%, 35% i 40% (PTOK 2022).

W przypadku oceny stopnia zaawansowania DRP dotychczas stosowano uproszczoną klasyfikację, wyróżniającą postać ograniczoną (nowotwór nieprzekraczający połowy klatki piersiowej, ew. z zajęciem węzłów chłonnych wnękowych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, w tym także z ew. wysiękiem nowotworowym w jamie opłucnej po stronie guza) i postać rozsianą (ogniska nowotworu poza obszarem postaci ograniczonej). Obecnie zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM, tak jak w raku niedrobnokomórkowym. Częstość występowania DRP w stopniach I-III i IV według klasyfikacji TNM wynosi w momencie rozpoznania około 35% i 65% (PTOK 2022, Szczeklik 2022).

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

Tab. 6. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2022).

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny (T)	
Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w poptuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego*

T1(mi)	rak gruczolowy minimalnie inwazyjny**
T1a	guz o największym wymiarze ≤ 1 cm*
T1b	guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤ 2 cm*
T1c	guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤ 3 cm*
T2	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 5 cm lub 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, przelyk, 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
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†
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową)††
M1c	mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

*Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.

**Pojedynczy rak gruczolowy ≤ 3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤ 5 mm w jednym z ognisk.

†Zwyczajny 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, obecności płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu.

††Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

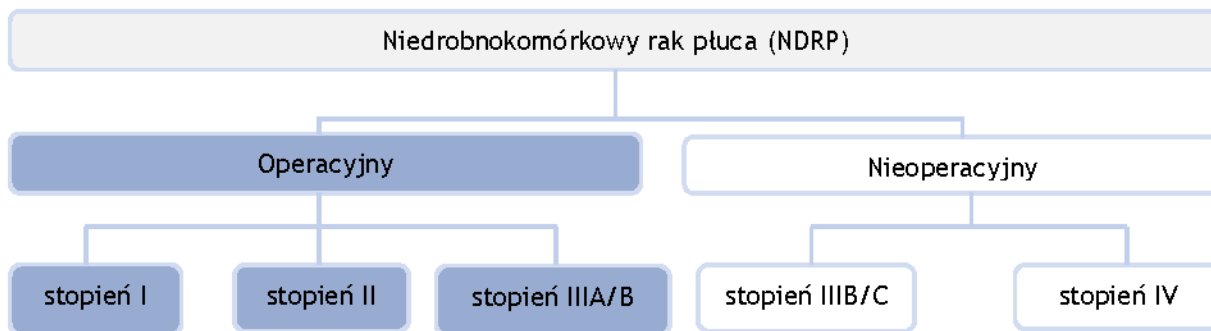
Tab. 7. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Szczeklik 2022).

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

W niedawno opublikowanych badaniach klinicznych bardzo często stosowana jest klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu wg 7. edycji TNM, która została opublikowana przez *Union for International Cancer Control (UICC)* i *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* w 2010 r. W związku z tym, w aneksie 7.3 przedstawiono zasady klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu wg 7. edycji TNM.

Poniżej przedstawiono podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania, przy czym należy zaznaczyć, że przy aktualnej klasyfikacji TNM wg 8. edycji oraz ostatnich postępach w przeprowadzaniu zabiegów chirurgicznych niektóre przypadki NDRP w stopniu IIIB również są operacyjne.

Tab. 8. Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania.



2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Rak płuca we wczesnym stadium zaawansowania przebiega zazwyczaj bezobjawowo. Większość objawów raka płuc nie jest specyficzna dla tej choroby z racji częstego ich występowania w przypadku wielu innych chorób m.in. infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc czy gruźlicy.

Objawy raka płuca można podzielić na ogólnoustrojowe, związane z miejscowym wzrostem, związane z przerzutami oraz zespoły paranowotworowe:

- Objawy ogólnoustrojowe:
 - postępujący ubytek masy ciała i osłabienie - występująca późno,
 - ból stawów,
 - podwyższenie ciepłoty ciała,
 - zaburzenie czucia powierzchniowego,
 - objawy zakrzepowego zapalenie żył,
- Objawy związane z miejscowym wzrostem/szerzeniem się nowotworu:
 - kaszel - najczęstszy objaw, dotyczy 80% pacjentów (u palaczy tytoniu często zmiana charakteru kaszlu),
 - nawracające stany zapalne - dotyczy 40% pacjentów,
 - duszność - spowodowana płynem w jamie opłucnej, dotyczy 15% pacjentów,
 - ból w klatce piersiowej - dotyczy 15% pacjentów,
 - krwioplucie - bardziej charakterystyczny objaw, który pojawia się u 20-50% pacjentów,
 - zaburzenia połykania,
 - nawracające zapalenie płuc (zwłaszcza w tej samej lokalizacji) - wynika z gorszej drożności dużych oskrzeli i tendencji do zalegania wydzieliny, która łatwo ulega infekcjom,
 - zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, najczęściej spotykany przy masywnym zajęciu śródpiersia, objawiający się obrzękiem głowy i szyi,

czasami również kończyny górnej, oraz obfitym systemem naczyń żylnych uwidaczniających się na skórze klatki piersiowej (objawy nie są charakterystyczne wyłącznie dla nowotworów klatki piersiowej i mogą występować również w innych chorobach, w tym nienowotworowych),

- ból opłucnowy (przy zajęciu opłucnej),
 - ból barku promieniujący do palców ręki po tej samej stronie, charakterystyczny dla guzów zlokalizowanych w górnej części płuca,
 - zespół Hornera - choroba spowodowana przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem, (guz w szczycie płuca), może być objawem guza, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkadzając go,
 - zaburzenia rytmu serca (przy nacieczeniu osierdzia i serca),
 - chrypka (w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego),
 - dysfagia (w wyniku wtórnej achalazji lub masywnego zajęcia górnej części śródpiersia),
 - w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach (zespół żyły głównej górnej, objawy płynu w jamie opłucnej, niedodmy lub zapalenia płuc),
- Objawy związane z przerzutami:
 - powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych,
 - ból (lub bolesność uciskowa) kości, złamania patologiczne lub objawy uciskowe - rzadziej,
 - w przypadku przerzutów do OUN: ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowania i zaburzenia osobowości,
 - w przypadku przerzutów w wątrobie: powiększenie wątroby, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczka,
 - Zespoły paranowotworowe:
 - endokrynologiczne - zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny - ACTH, w surowicy krwi), zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), zespół rakowiaka, zespół Schwartz-Barttera (nadmierne wydzielanie hormonu antydiuretycznego - ADH), hiperkalcemia, hipoglikemia, nadczynność tarczycy, i inne,
 - nerwowo-mięśniowe - neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona (zaburzenie gospodarki wapniowej w organizmie), zapalenie wielomięśniowe,
 - skórne - rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, SLE (toczeń rumieniowaty układowy), twardzina układowa,

- o kostne - osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate,
- o naczyniowe - wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza,
- o hematologiczne - niedokrwistość, DIC (zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego) (Krawczyk 2015, KRN, PTOK 2022, Szczeklik 2022).

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Rokowanie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu. Ogółem 5 lat przeżywa około 10-15% chorych, u których rozpoznano NDRP (operowanych i nieoperowanych łącznie). U chorych kwalifikujących się do resekcji NDRP, tj. w stadium I-III A, 5 lat przeżywa około 40-50% pacjentów, natomiast w przypadku raka nieoperacyjnego 5 lat przeżywa 5-10% pacjentów. Najgorzej rokującą grupę stanowią chorzy w IV stadium zaawansowania, u których mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy (Szczeklik 2022). Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji TNM (Szczeklik 2022).

Stadium zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM	Odsetek 5-letnich przeżyć
I (pacjenci po doszczętnej resekcji NDRP)	60-80%
II (pacjenci po doszczętnej resekcji NDRP)	40-50%
III A (pacjenci po doszczętnej resekcji NDRP)	15-25%
III (pacjenci otrzymujący radio(chemio)terapię)	ok. 30%
IV	b.d.*

* mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy; odsetek przeżyć 2-letnich nie przekracza kilkunastu procent.

Biorąc pod uwagę zasięg rozprzestrzeniania się nowotworu płuc według klasyfikacji SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*), która określa rokowania pacjentów onkologicznych w oparciu o zasięg rozprzestrzeniania się raka i grupuje nowotwory na lokalne, regionalne oraz z przerzutami odległymi, 5-letnie przeżycie pacjentów z NDRP wynosi 24%, przy czym w przypadku pacjentów z przerzutami odległymi 5 lat przeżywa 6% z nich (Cancer.Net 2023). Dane dotyczące 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP zdiagnozowanych w latach 2010-2016 z uwzględnieniem zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu płuc wg klasyfikacji SEER (Cancer.Net 2023).

Klasyfikacja SEER	Odsetek 5-letnich przeżyć
lokalny NDRP	65%
regionalny NDRP	37%
NDRP z przerzutami odległymi	9%
NDRP ogółem	28%

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

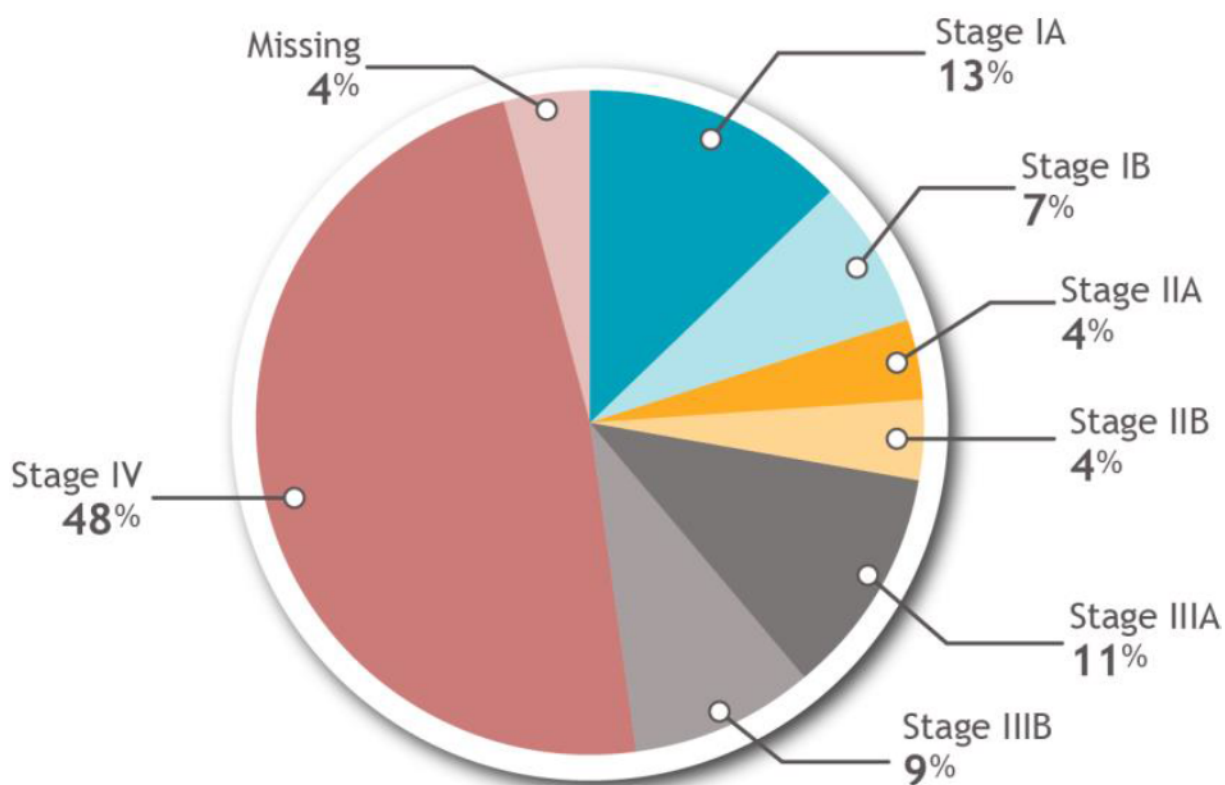
W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych (współczynników zapadalności, chorobowości i umieralności) odnoszących się bezpośrednio do operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Odnalezione informacje wskazują jedynie, że 20-25% pacjentów z NDRP otrzymuje diagnozę w stadium raka resekcyjnego (Forde 2022, Liang 2013, Datta 2003).

Zgodnie z PTOK 2022 w chwili rozpoznania NDRP odsetek chorych w stopniach I-II, III i IV wynosi odpowiednio około 25%, 35% i 40%, przy czym zgodnie ze Szczeklik 2022 operacyjny NDRP stanowi 20%, natomiast nieoperacyjny - 80% przypadków.

Zgodnie z wytycznymi AIO 2020 pacjenci z potencjalnie operacyjnym NDRP stanowią 20%.

Zgodnie z danymi z Anglii i Walii za 2017 rok, spośród wszystkich rozpoznań raka płuca pacjenci w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM stanowili 19% - patrz rycina poniżej (NICE STA 2022).

Ryc. 7. Stopień zaawansowania raka płuca w momencie diagnozy w Anglii i Walii w 2017 roku (NICE STA 2022).



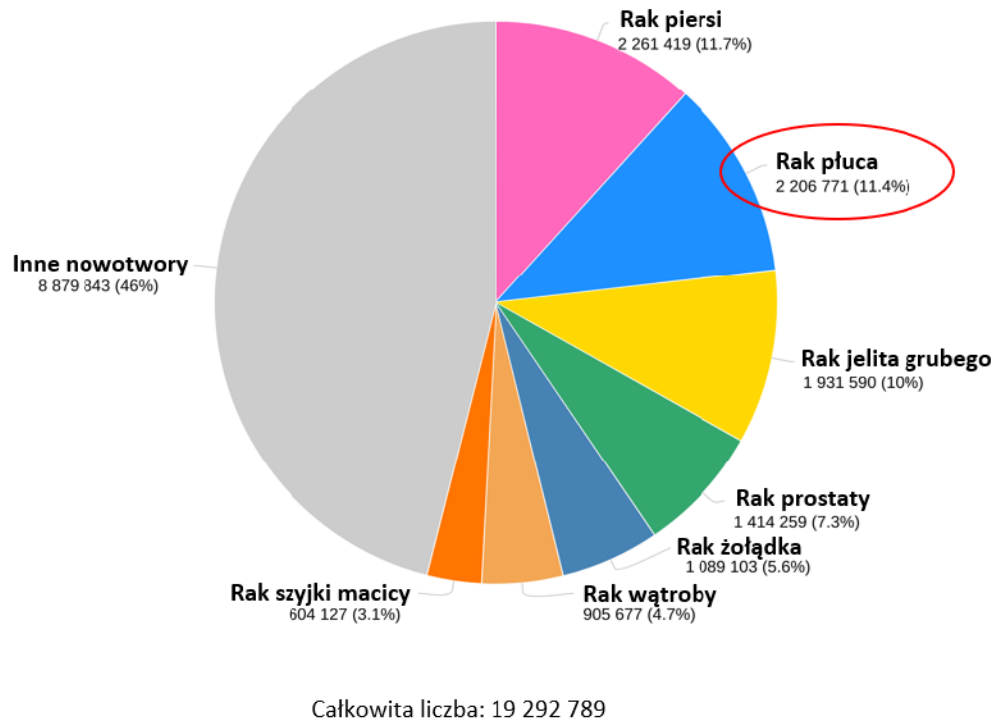
Poniżej zaprezentowano dostępne dane odnoszące się do populacji chorych na raka płuca oraz jeśli było to możliwe do chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w Europie i na świecie oraz w Polsce.

2.1.4.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie

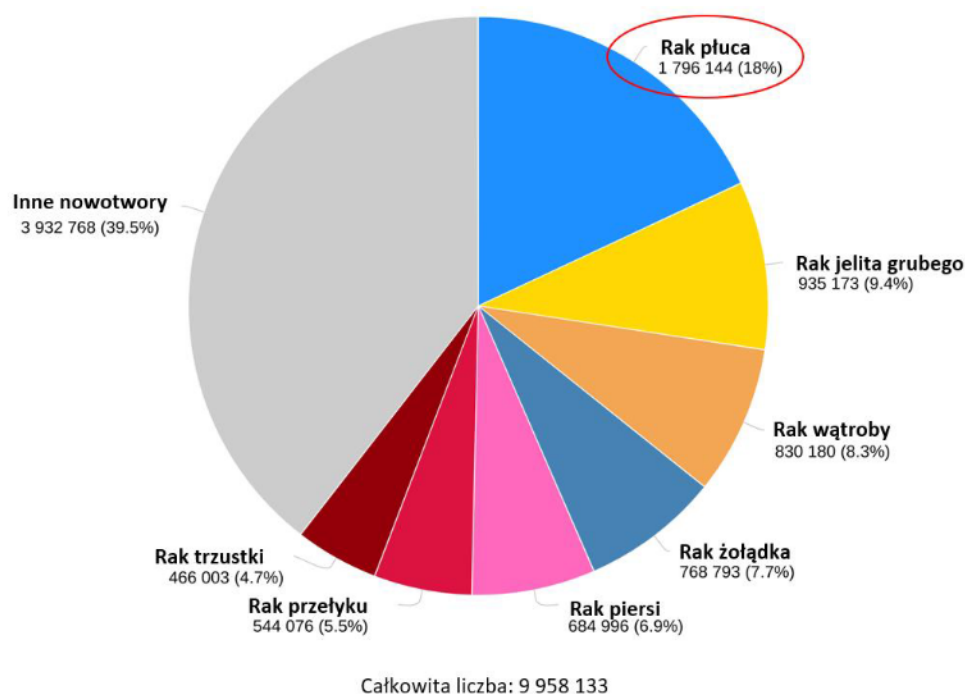
Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez

Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2020 roku na świecie odnotowano ponad 2,2 mln nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 11,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Ryc. 8). Rak płuca stanowi odpowiednio u mężczyzn i kobiet 14,3% i 8,4% wszystkich nowotworów. W 2020 roku rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie - zarejestrowano blisko 1,8 mln zgonów, co stanowi 18% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów (Ryc. 9) (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 8. Liczba zachorowań z powodu raka na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).



Ryc. 9. Liczba zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).



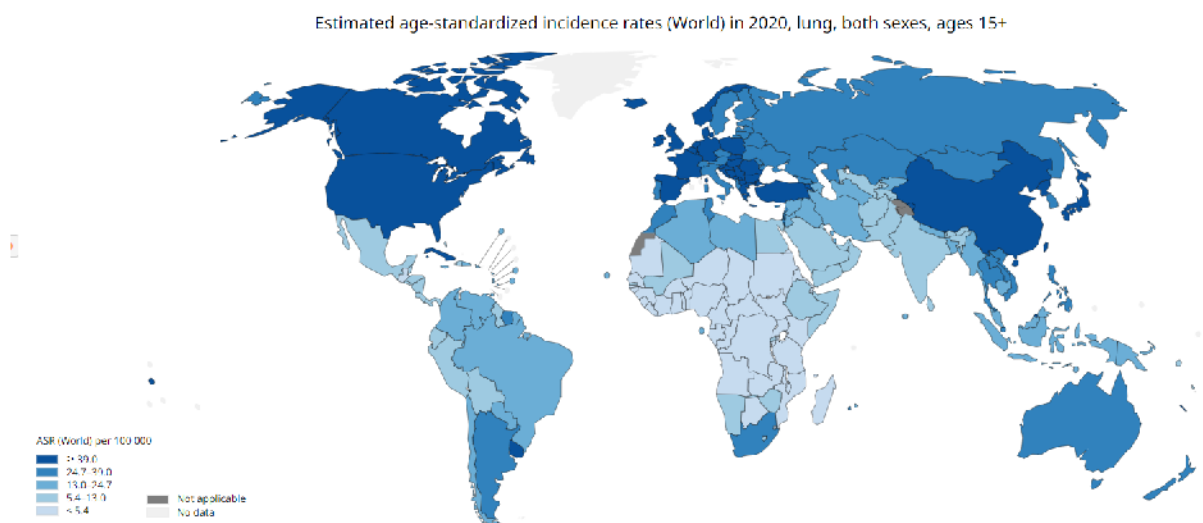
Standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności na raka płuca w zależności od płci przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Współczynniki zapadalności i umieralności na raka płuca (ICD 10: C33-34) na świecie wg wieku (GLOBOCAN 2020).

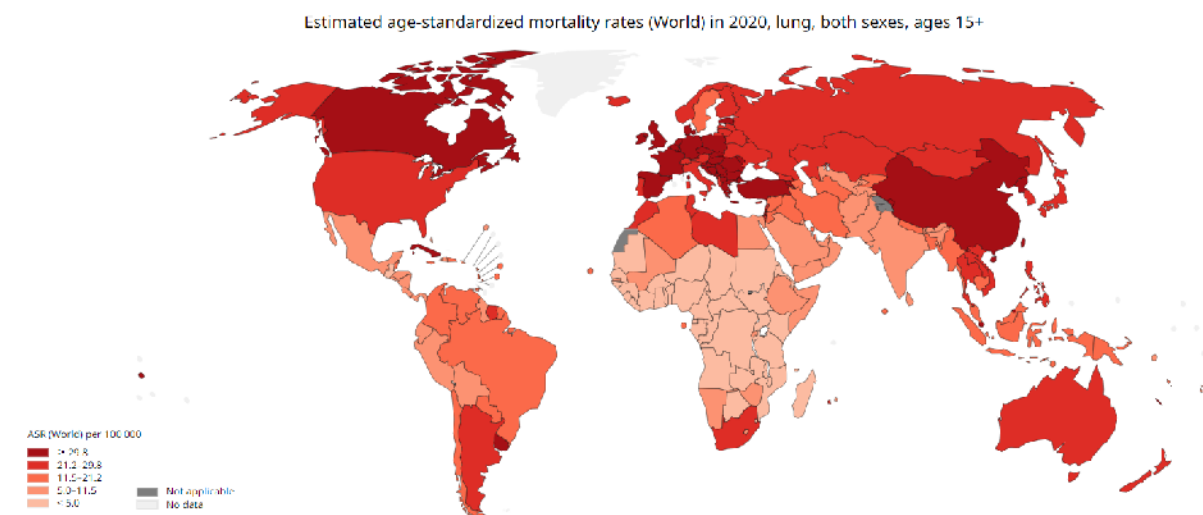
Kaj/Region	Zapadalność (wsp./na 100 tys.)	Umieralność (wsp./na 100 tys.)
mężczyźni	31,5	25,9
kobiety	14,6	11,2

Najwyższe standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności i umieralności w odniesieniu do raka płuca w 2020 r. odnotowano w Europie, Ameryce Północnej, Chinach i Japonii.

Ryc. 10. Standaryzowana względem wieku zachorowalność raka płuca na świecie w 2020 r. (GLOBOCAN 2020)



Ryc. 11. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka płuca na świecie w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).



Szacunkowe dane epidemiologiczne z bazy GLOBOCAN dotyczące zachorowalności i umieralności na raka płuca w analogiczny sposób do danych światowych przedstawiają się dla Europy tj. rak płuca w 2020 roku był jednym z najczęściej nowo zdiagnozowanych nowotworów (drugi po raku piersi) i stanowił najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów. W 2020 roku w krajach Europy odnotowano ponad 477 tys. nowych przypadków raka płuca, co stanowi 10,9% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory oraz ponad 384 tys. zgonów, co z kolei stanowi 19,6% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. Rak płuca stanowił odpowiednio u mężczyzn i kobiet 13,5% i 7,9% wszystkich nowotworów. Na raka płuca blisko 2-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni (GLOBOCAN 2020). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca), w Europie i na świecie zestawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Zapadalność				
Ogółem	2 206 771	1 875 755	477 534	405 904
Mężczyźni	1 435 943	1 220 552	315 054	267 796
Kobiety	770 828	655 204	162 480	138 108
Umieralność				
Ogółem	1 796 144	1 526 722	384 176	326 550
Mężczyźni	1 188 679	1 010 377	260 019	221 016
Kobiety	607 465	516 345	124 157	105 533

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca.

W Tab. 13 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca w 11 krajach Unii Europejskiej. Na podstawie wyników analizy wskazano, iż krajem o najniższym wskaźniku zachorowalności jak również z najniższą śmiertelnością jest Szwecja. Z kolei w Holandii odnotowano najwyższy współczynnik zachorowalności, podczas gdy w Polsce zarejestrowano najwyższy wskaźnik umieralności (EIU 2019).

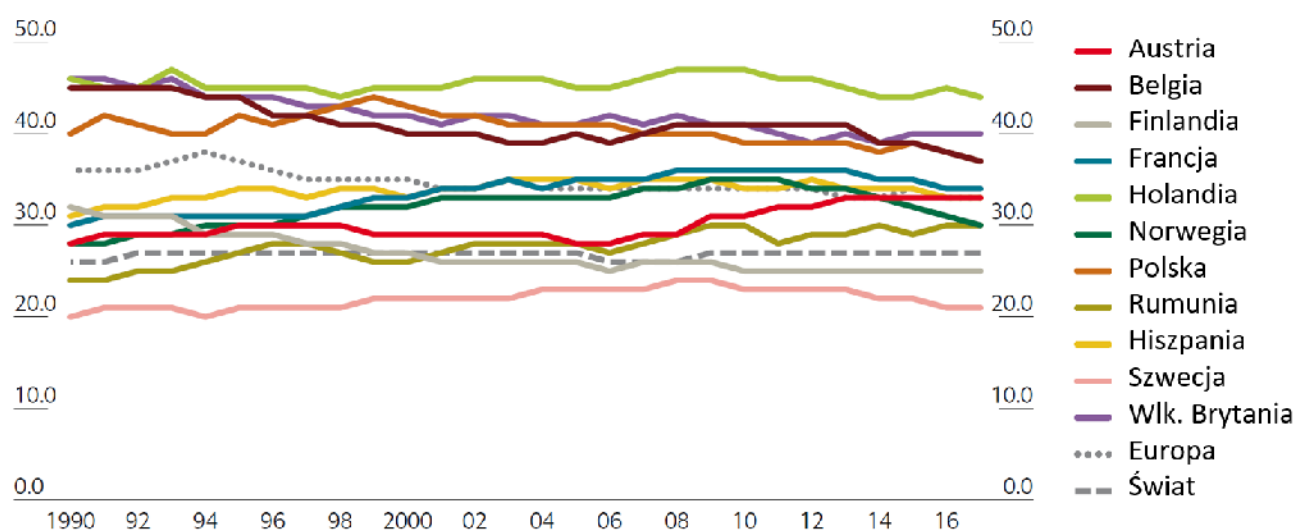
Tab. 13. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zapadalności i umieralności z powodu raka płuca w 11 krajach UE (EIU 2019).

Kraj/Region	Zapadalność (wsp./na 100 tys.)	Umieralność (wsp./na 100 tys.)
Austria	33	24
Belgia	37	32
Finlandia	25	20
Francja	34	29
Holandia	44	36
Norwegia	30	22
Polska	37	39
Rumunia	30	30
Hiszpania	33	25
Szwecja	21	19
Wlk. Brytania	40	30
Europa	33	27
Świat	27	24

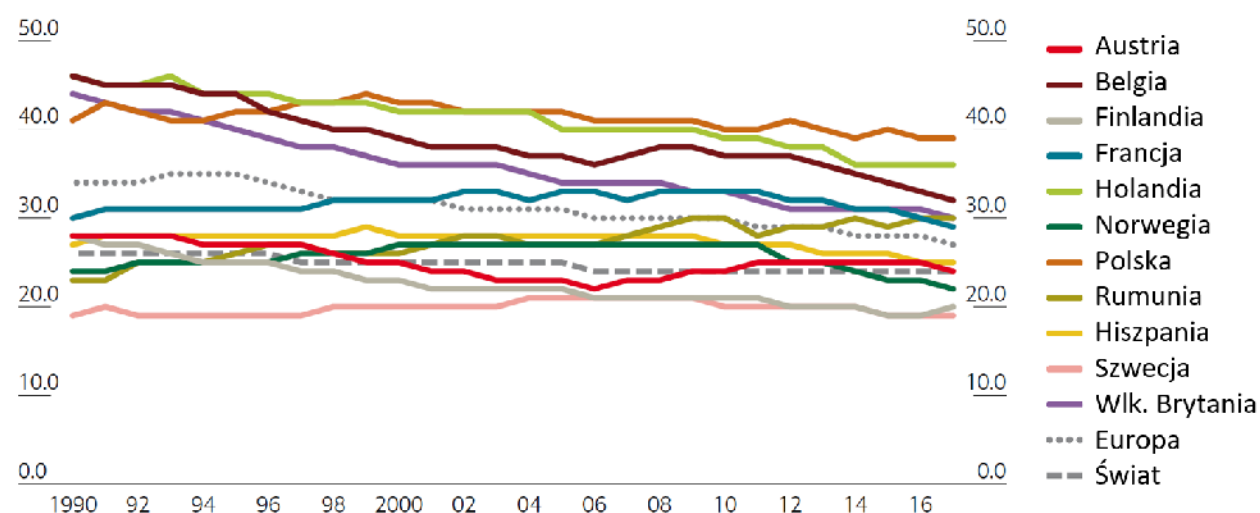
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności na raka płuca w latach 1990-2017 w krajach europejskich przedstawiono odpowiednio na Ryc. 12 i Ryc. 13. Na podstawie analizy danych dotyczących zapadalności na raka płuca wnioskować można o stale niskim, w porównaniu z innymi krajami, wskaźniku zapadalności w Szwecji oraz stale podwyższonym wskaźniku w Holandii. W przypadku pozostałych państw tendencja zmian jest zróżnicowana. Przykładowo, w Norwegii i Rumunii odnotowano tendencje wzrostowe,

podczas gdy Belgia i Finlandia doświadczyły znacznych spadków liczby zachorowań na nowotwór płuca. Z kolei w Wielkiej Brytanii liczba zachorowań spadała do 2011 roku, po czym uległa stabilizacji. W przypadku wskaźników umieralności na raka płuca w krajach o początkowo wysokich wskaźnikach tj. Belgia, Wielka Brytania i Holandia przez lata odnotowywano spadek liczby zgonów z powodu raka płuca, przez co najwyższym wskaźnikiem zgonów w 2017 roku charakteryzowała się Polska. W Szwecji konsekwentnie w ciągu 27 lat odnotowywano najniższy wskaźnik umieralności, przy czym w 2017 roku Szwecji, w zakresie najmniejszej liczby zgonów z powodu raka płuca, dorównuje również Finlandia (EIU 2019).

Ryc. 12. Wskaźniki zapadalności (na 100 tys.) na raka płuca w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).



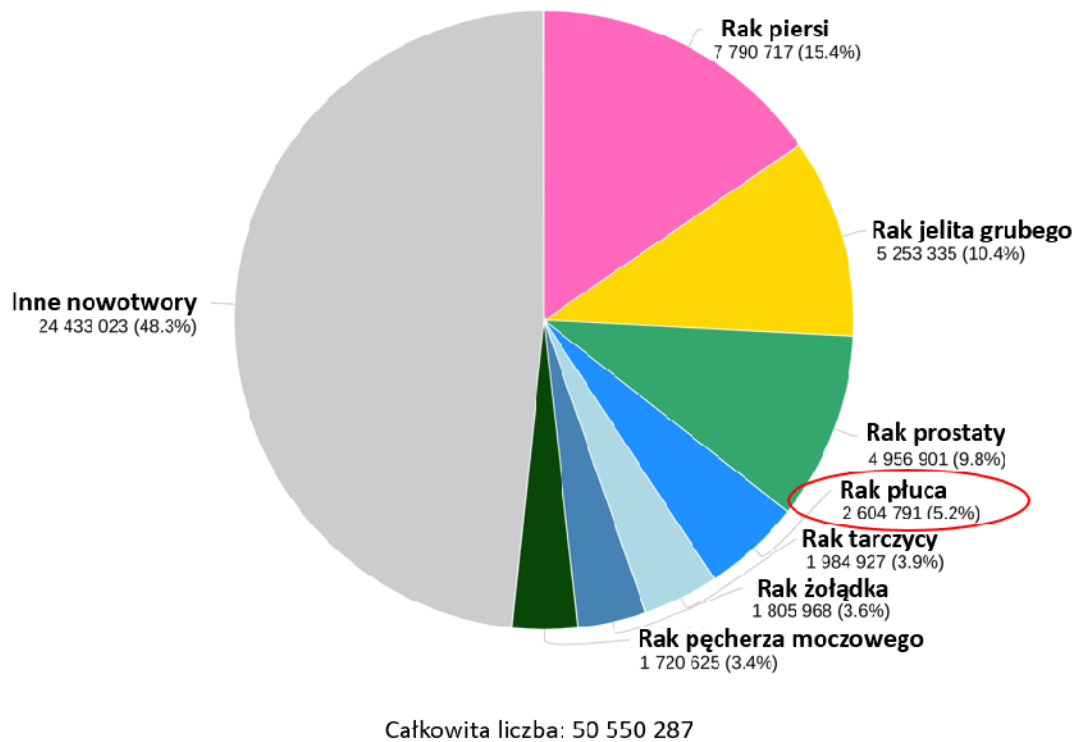
Ryc. 13. Wskaźniki umieralności (na 100 tys.) na raka płuca w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).



2.1.4.2 Chorobowość w Europie i na świecie

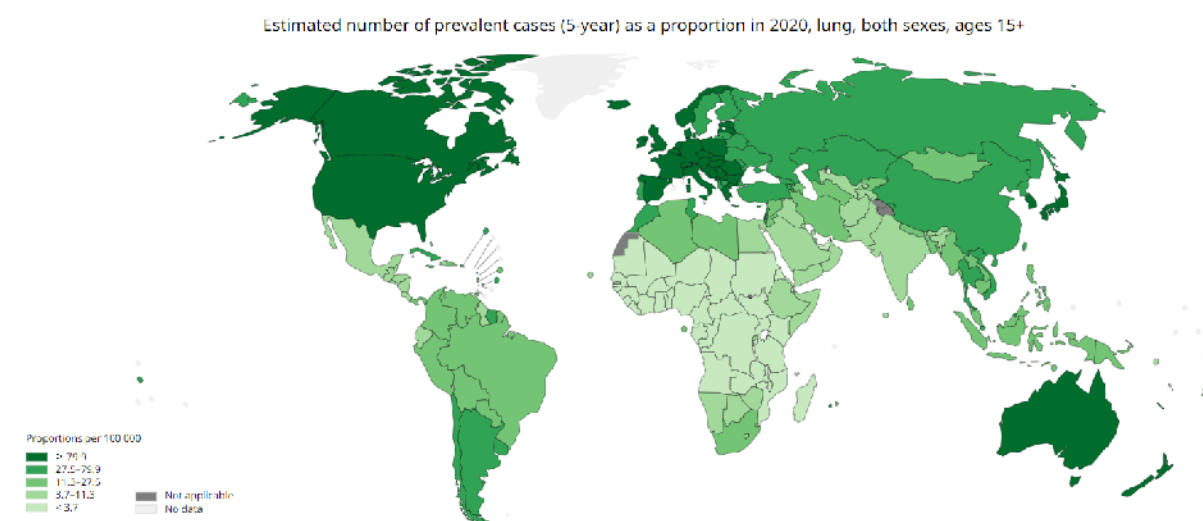
Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2020 roku na świecie pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła ponad 2,60 mln, co stanowi 5,2% ogólnej liczby chorych na nowotwory (Ryc. 14). Jednoroczna i trzyletnia chorobowość na świecie w 2020 roku wynosiła odpowiednio 1,17 mln i ponad 2,11 mln (Tab. 14) (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 14. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).



Najwyższe standaryzowane wiekiem współczynniki 5-letniej chorobowości w odniesieniu do raka płuca w 2020 r. odnotowano w Europie, Ameryce Północnej i Australii (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 15. 5-letnia chorobowość związana z rakiem płuca na świecie (GLOBOCAN 2020).



Szacunkowe dane epidemiologiczne z bazy GLOBOCAN dotyczące częstości występowania raka płuca w analogiczny sposób do danych światowych przedstawiają się dla Europy tj. rak płuca w 2020 roku był jednym z najczęściej występujących nowotworów (po raku piersi, raku jelita grubego i raku prostaty oraz dla 5-letniej chorobowości również po raku pęcherza moczowego). W 2020 roku w krajach Europy 1-rocza chorobowość wyniosła ponad 267 tys., co stanowi 7,7% ogólnej liczby chorych na nowotwory. Z kolei 3-letnia i 5-letnia chorobowość w Europie wyniosła odpowiednio 477 tys. i 583 tys. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca) w Europie i na świecie zestawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP	Rak płuca	NDRP
1-rocza chorobowość				
Ogółem	1 170 519	994 941	267 539	227 408
Mężczyźni	734 708	624 502	169 750	144 288
Kobiety	435 811	370 439	97 789	83 121
3-letnia chorobowość				
Ogółem	2 107 805	1 791 634	476 602	405 112
Mężczyźni	1 290 682	1 097 080	294 998	250 748
Kobiety	817 123	694 555	181 604	154 363
5-letnia chorobowość				
Ogółem	2 604 791	2 214 072	582 924	495 485
Mężczyźni	1 579 200	1 342 320	357 106	303 540
Kobiety	1 025 591	871 752	225 818	191 945

W Tab. 15 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku częstości występowania raka płuca w 11 krajach Unii Europejskiej. Na

podstawie wyników analizy wskazano, iż krajami o najniższym wskaźniku chorobowości jest Szwecja i Rumunia, podczas gdy w Holandii odnotowano najwyższy współczynnik chorobowości (EIU 2019).

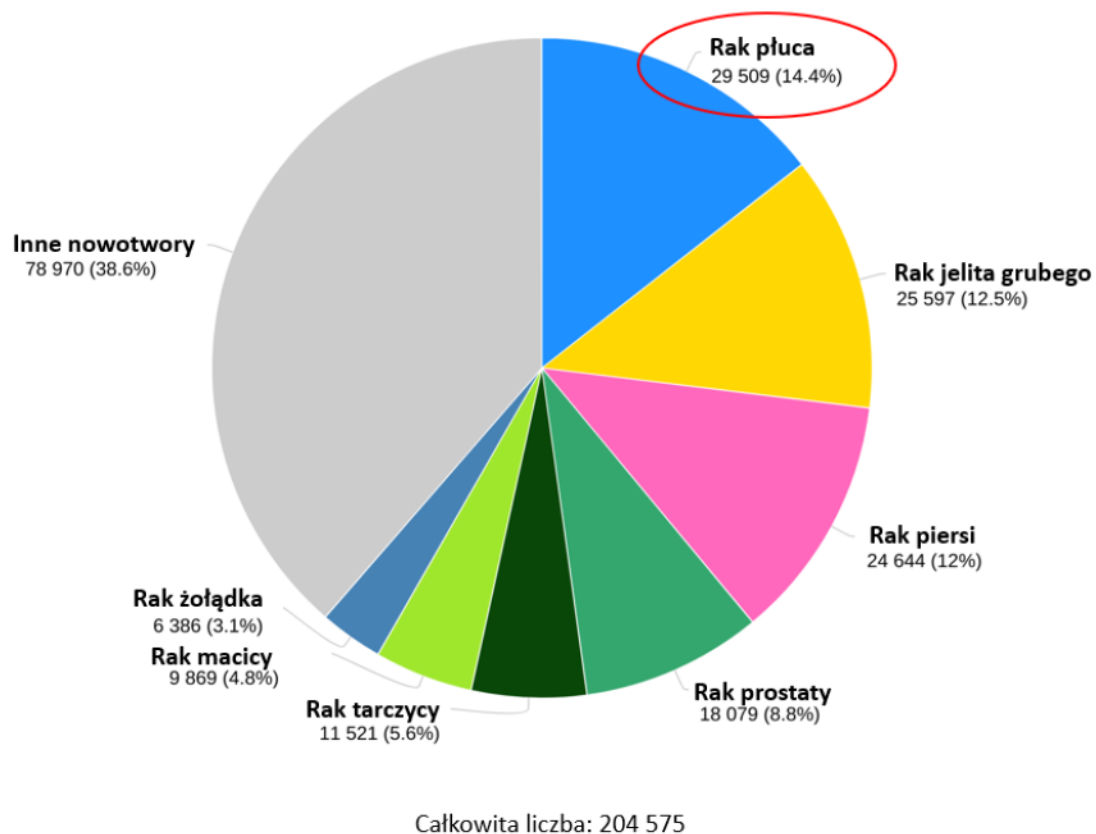
Tab. 15. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku chorobowości na raka płuca w 11 krajach EU (EIU 2019).

Kraj/Region	Chorobowość (wsp./na 100 tys.)
Austria	67
Belgia	56
Finlandia	47
Francja	49
Holandia	79
Norwegia	66
Polska	40
Rumunia	32
Hiszpania	67
Szwecja	32
Wlk. Brytania	77
Europa	54
Świat	42

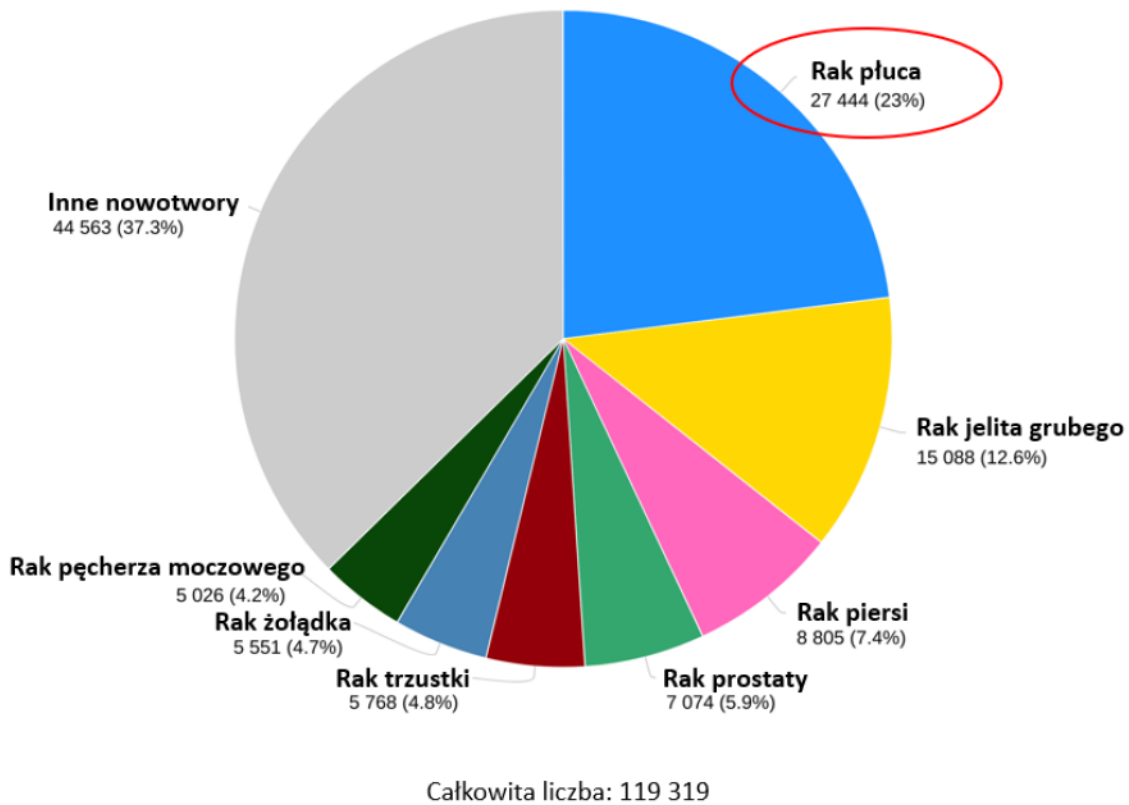
2.1.4.3 Zapadalność i umieralność w Polsce

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2020 roku w Polsce odnotowano ponad 29,5 tys. nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 14,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Ryc. 16). Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zachorowań nowotwór u mężczyzn (17,8%) i drugi, po raku piersi, u kobiet (11%). W 2020 roku w Polsce z powodu nowotworu płuca zarejestrowano ponad 27 tys. zgonów, co stanowi 23% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów (Ryc. 17). Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zgonów nowotwór zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet (odpowiednio 26,8% i 18,5%). Na raka płuca blisko 1,5-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni (GLOBOCAN 2020). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca) w Polsce zestawiono w Tab. 16.

Ryc. 16. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).



Ryc. 17. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).



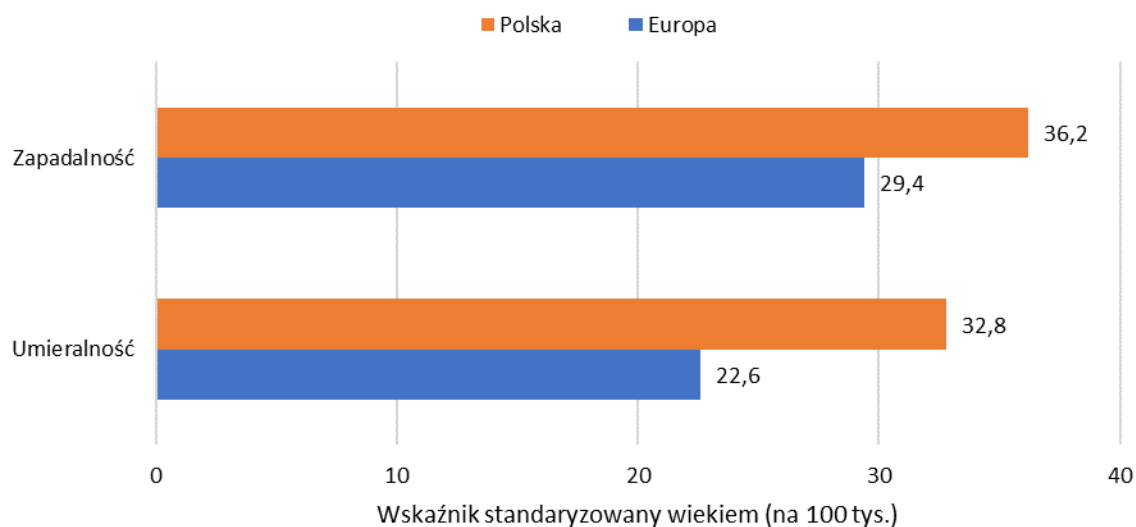
Tab. 16. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

Populacja	Zapadalność		Umieralność	
	Rak płuca	NDRP	Rak płuca	NDRP
Ogółem	29 509	25 083	27 444	23 327
Mężczyźni	18 277	15 535	17 461	14 842
Kobiety	11 232	9 547	9 983	8 486

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Wskaźniki zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem płuca w Polsce są gorsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 36,2 i 32,8 na 100 tys. osób dla Polski vs. 29,4 i 22,6 na 100 tys. osób dla Europy (Ryc. 18) (GLOBOCAN 2020).

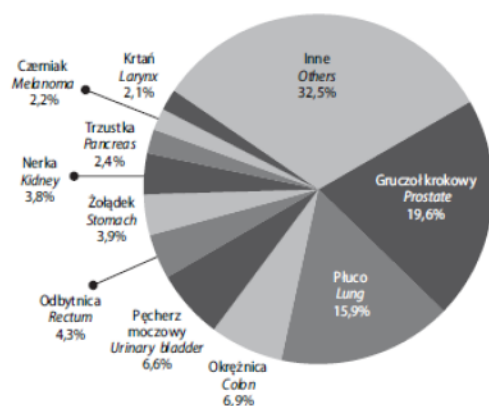
Ryc. 18. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020).



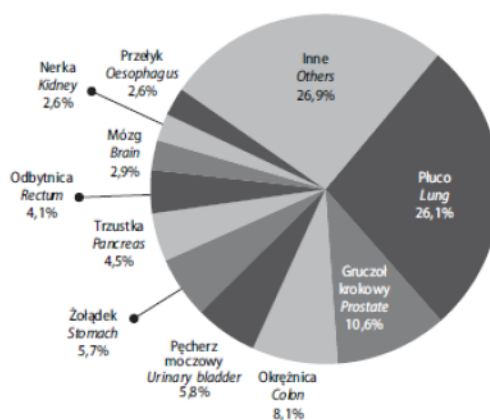
Rak płuca w 2020 r. był drugim najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym (9,9%) zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (15,9%) w Polsce, jednak zajął pierwsze miejsce w przypadku obu płci jeśli chodzi o przyczyny zgonów nowotworowych.

Ryc. 19. Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet i mężczyzn w Polsce w 2020 roku (Wojciechowska 2022).

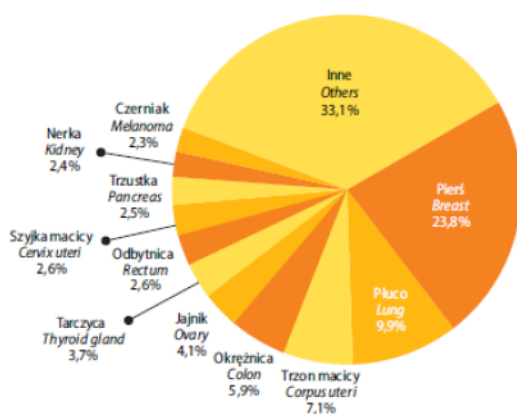
RYSUNEK 2.1. Struktura zachorowań u mężczyzn
FIGURE 2.1. Structure of incidence, males



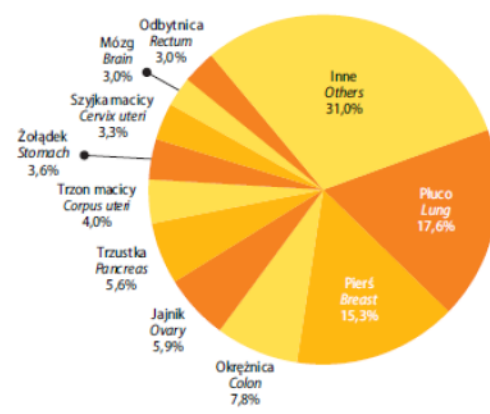
RYSUNEK 2.3. Struktura zgonów u mężczyzn
FIGURE 2.3. Structure of deaths, males



RYSUNEK 2.2. Struktura zachorowań u kobiet
FIGURE 2.2. Structure of incidence, females



RYSUNEK 2.4. Struktura zgonów u kobiet
FIGURE 2.4. Structure of deaths, females



Według danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2020 roku odnotowano 18 997 zachorowań oraz 22 213 zgonów z powodu raka płuca. Liczby zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2020 zestawiono w Tab. 17. Rokrocznie w latach 2010-2020 odnotowywana była większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań, co może wskazywać na pewne braki w rejestracji zachorowań na raka płuca. Wyższa zapadalność i umieralność w latach 2010-2020 obserwowana była rokrocznie u mężczyzn w porównaniu z kobietami. W ostatnich jednak latach zapadalność i umieralność na raka płuca spada u mężczyzn i jednocześnie wzrasta u kobiet.

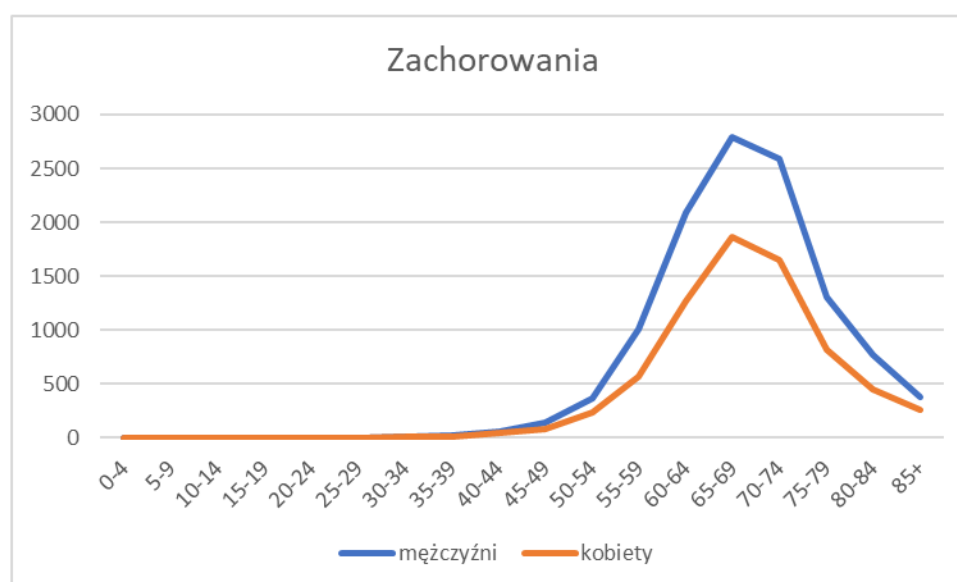
Tab. 17. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2020 (KRN).

Populacja	Rok											
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Zapadalność												
Ogółem	21321	21358	22387	21968	22481	22561	23009	22073	21927	22692	18952	
Mężczyźni	15119	14871	15547	14882	14978	14842	14996	14130	13826	14063	11606	

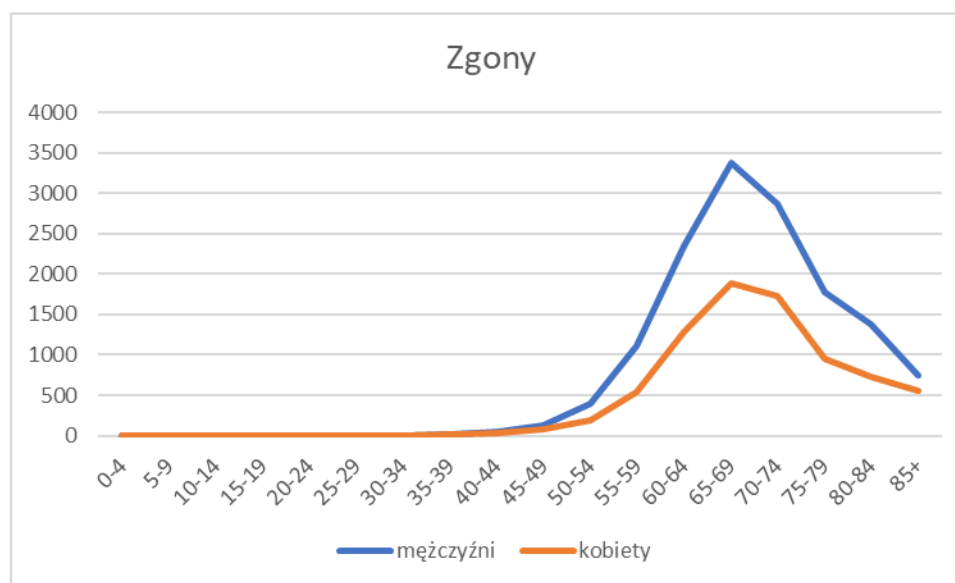
Kobiety	6202	6487	6840	7086	7503	7719	8013	7943	8101	8629	7346
Zgony											
Ogółem	22347	22216	22616	22628	23176	23713	23812	23324	23695	23107	22213
Mężczyźni	16186	15961	16182	15981	15827	16238	16177	15499	15619	14902	14211
Kobiety	6161	6255	6434	6647	7349	7475	7635	7825	8076	8205	8 002

Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem - 95-96% przypadków występuje u osób po 50. roku życia, a ponad połowa po 65. roku życia. Według danych z KRN w 2018 roku najwięcej zachorowań i jednocześnie najwięcej zgonów na raka płuca zarówno u kobiet jak i u mężczyzn obserwowanych jest w grupie wiekowej 65-69 lat (Wojciechowska 2020). Liczbę zachorowań i zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych przedstawiono odpowiednio na Ryc. 20 i Ryc. 21.

Ryc. 20. Liczby zachorowań na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2022).



Ryc. 21. Liczby zgonów na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2022).

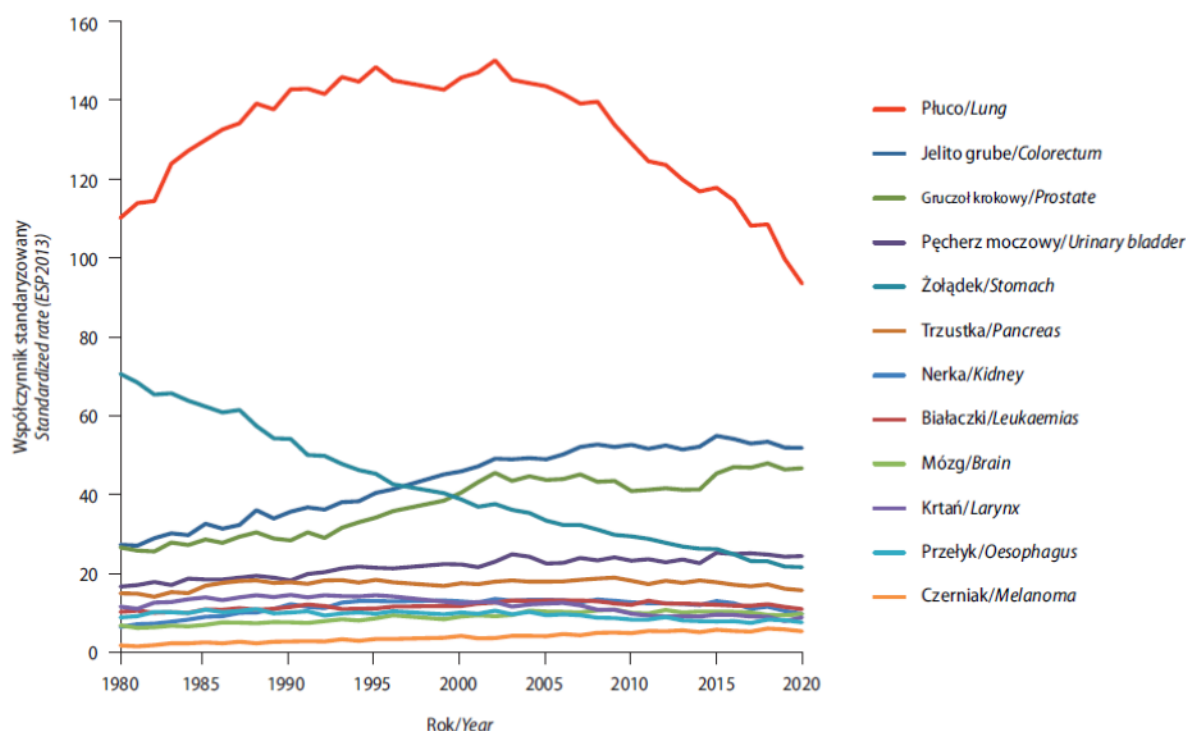


Tab. 18. Współczynniki zapadalności i umieralności na raka płuca (ICD 10: C33-34) na świecie wg wieku (GLOBOCAN 2020).

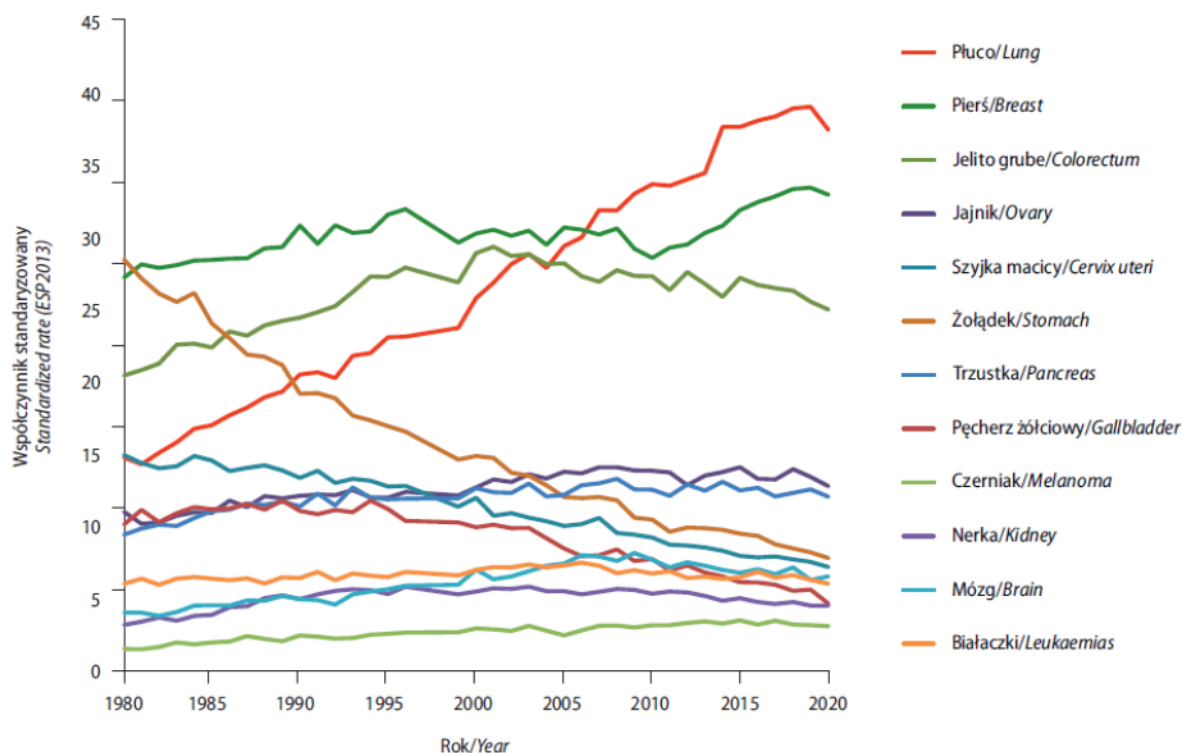
Kraj/Region	Zapadalność (wsp./na 100 tys.)	Umieralność (wsp./na 100 tys.)
mężczyźni	31,5	25,9
kobiety	14,6	11,2

Rak płuca od lat jest główną przyczyną zgonów u mężczyzn, a w ostatnich latach również u kobiet. U mężczyzn z roku na rok obserwowany jest spadek liczby zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn i wzrost u kobiet - patrz ryciny poniżej (Wojciechowska 2022).

Ryc. 22. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1980-2020 (Wojciechowska 2022).



Ryc. 23. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1980-2020 (Wojciechowska 2022).



Poniżej przedstawiono wskaźniki zachorowalności i umieralności na raka płuca (ICD 10: C34) w Polsce na podstawie danych KRN.

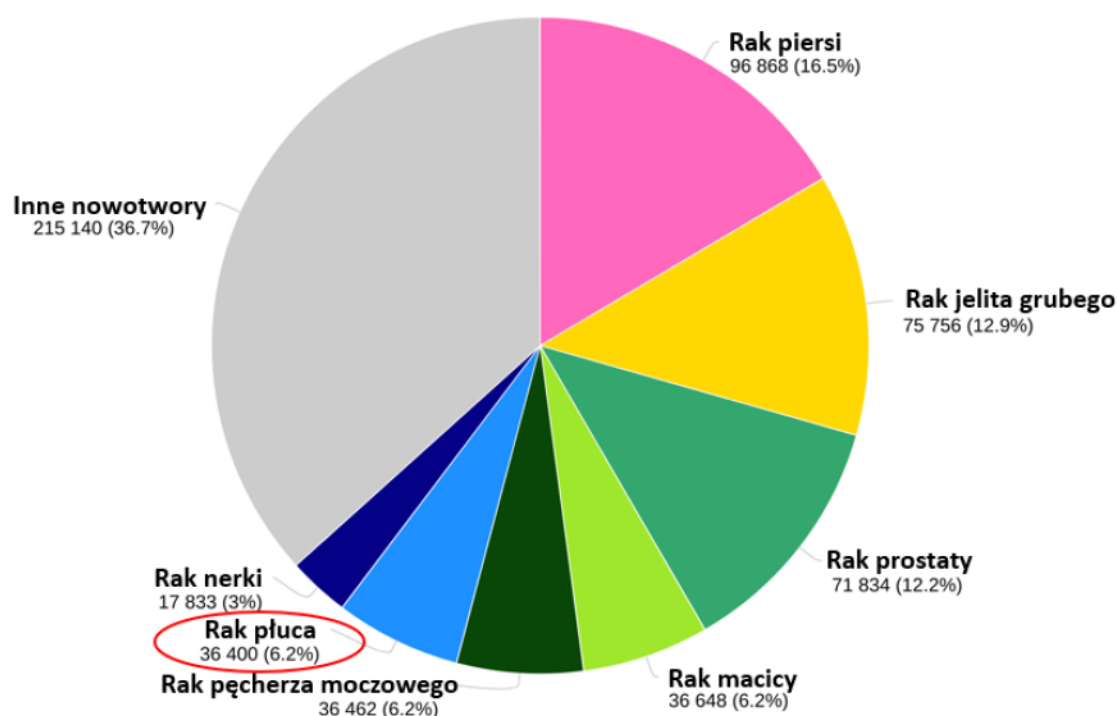
Tab. 19. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka płuca (C34) w Polsce (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania, N	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane	Zgony, N	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
2000	19 961	36,73	73,17	52,18	7,59	19 951	36,1	74,22	52,15	7,87
2001	19 994	36,10	72,11	52,27	7,49	20 570	36,53	75,54	53,78	8,05
2002	20 404	36,20	72,23	53,37	7,48	21 208	36,8	76,5	55,47	8,18
2003	20 912	36,47	73,21	54,75	7,60	20 989	35,85	74,91	54,95	8,03
2004	21 037	36,02	72,51	55,10	7,55	21 150	35,44	74,09	55,4	7,95
2005	21 278	35,86	72,45	55,76	7,55	21 455	35,34	74,44	56,22	8,06
2006	21 387	35,43	71,84	56,09	7,53	21 731	35,23	74,29	56,99	8,04
2007	21 421	34,96	70,39	56,20	7,32	22 107	34,91	74,26	58	8,08
2008	21 283	33,91	68,94	55,84	7,22	22 478	34,78	74,31	58,97	8,11
2009	21 708	33,95	69,18	56,90	7,26	22 300	33,79	72,49	58,45	7,93
2010	21 321	32,76	66,54	55,36	6,93	22 347	33,12	71,33	58,02	7,84
2011	21 358	32,06	65,69	55,44	6,88	22 216	32,22	69,55	57,67	7,65
2012	22 387	32,89	67,79	58,10	7,16	22 616	32,14	69,54	58,69	7,66
2013	21 968	31,61	65,43	57,06	6,90	22 628	31,51	68,33	58,77	7,54
2014	22 481	31,47	65,87	58,42	7,01	23 176	31,42	68,99	60,22	7,69
2015	22 561	31,00	64,91	58,67	6,90	23 713	31,46	69,37	61,66	7,75
2016	23 009	31,09	65,20	59,88	6,89	23 812	30,81	68,61	61,97	7,71
2017	22 073	28,93	61,61	57,45	6,60	23 324	29,46	66,07	60,7	7,46
2018	21 927	28,12	60,32	57,09	6,47	23 695	29,17	65,99	61,69	7,49
2019	22 692	28,43	61,32	59,11	6,59	23 107	27,9	63,3	60,2	7,18
2020	18 952	23,32	50,45	49,41	5,40	22 213	26,15	59,92	57,92	6,83

2.1.4.4 Chorobowość w Polsce

Rak płuca jest szóstym co do częstości występowania nowotworem w Polsce (po raku piersi, jelita grubego, prostaty, macicy, pęcherza moczowego). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2020 roku w Polsce pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła 36,4 tys., co stanowi 6,2% ogólnej liczby chorych na nowotwory (Ryc. 24). Jednoroczna i trzyletnia chorobowość w Polsce w 2020 roku wynosiła odpowiednio 15,6 tys. i ponad 29,7 tys. Przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworu płuca 5-letnia, 3-letnia i jednoroczna chorobowość w Polsce w 2020 roku wynosił odpowiednio 30,4, 25,3 i 14,1 tys. (Tab. 20) (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 24. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).



Całkowita liczba: 586 941

Tab. 20. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-rocznej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

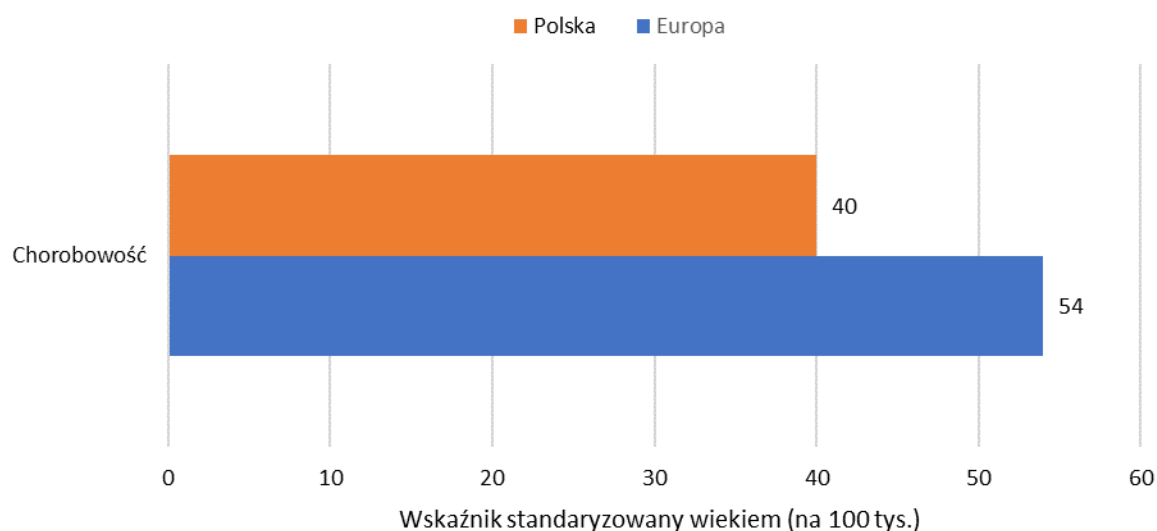
Populacja	Rak płuca	NDRP*
1-roczna chorobowość		
Ogółem	16 618	14 125
Mężczyźni	9 913	8 426
Kobiety	6 705	5 699
3-letnia chorobowość		

Ogółem	29 731	25 271
Mężczyźni	17 234	14 649
Kobiety	12 497	10 622
5-letnia chorobowość		
Ogółem	36 400	30 940
Mężczyźni	20 855	17 727
Kobiety	15 545	13 213

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Wskaźniki chorobowości spowodowanej rakiem płuca w Polsce są lepsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 40 na 100 tys. osób dla Polski vs. 54 na 100 tys. osób dla Europy (Ryc. 25) (EIU 2019).

Ryc. 25. Wskaźniki chorobowości raka płuca w Polsce i Europie w 2017 roku (opracowanie własne na podstawie danych z EIU 2019).



W opracowaniu opartym na danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawiono chorobowość 5-letnią i 10-letnią skumulowaną dla nowotworu tchawicy, raka oskrzela i płuca (rozpoznanie ICD-10: C33-C34). Liczba osób żyjących z chorobą nowotworową rozpoznaną w ciągu poprzedzających 5 lat (2014-2018) wyniosła w Polsce 49 662. Z kolei liczba osób żyjących z nowotworem rozpoznany w ciągu poprzedzających 10 lat (2009-2018) wyniosła 61 267. Zarówno 5- jak i 10 letnia chorobowość w 61% dotyczyła mężczyzn. Chorobowość 5-letnią i 10-letnią z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34, z uwzględnieniem płci oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 21. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia raka z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 (rak tchawicy oskrzela i płuca) w 2018 roku w Polsce (KRN, Wojciechowska 2020)

Populacja	Chorobowość 5-letnia (2009-2018)		Chorobowość 10-letnia (2009-2018)	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Ogółem	49 662	42 213	61 267	52 077
Mężczyźni	30 449	25 882	37 274	31 683
Kobiety	19 213	16 331	23 993	20 394

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem raka płuca zwiększyła się z 57 729 w 2012 roku do 63 229 przypadków w 2017 roku. Trend wzrostowy liczby chorych z rakiem płuca w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ zestawiono w Tab. 22. Odnotowana w 2017 roku liczba przypadków równa 63 229 odpowiada współczynnikowi chorobowości 16,5 na 100 tys. (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2017 roku wg danych GUS) (Adamek 2021).

Tab. 22. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (Adamek 2021).

Dane	Rok					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba chorych na raka płuca	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229
Liczba chorych z NDRP*	49 070	50 377	5 1870	52 530	53 327	53 745

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca.

Według najnowszych danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 - rak płuca wyniosła odpowiednio: 77 639 pacjentów w 2018 r., 78 498 w 2019 r., 74 497 w 2020 r., 75 070 w 2021 roku i 56 794 w 2022 r. (I półrocze). Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” wyniosła odpowiednio: 1 321 pacjentów w 2018 r., 3 272 w 2019 r., 4 166 w 2020 r., 6 017 w 2021 r. i 5 292 pacjentów w I półroczu 2022 roku. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018-I półrocze 2022 w oparciu o dane NFZ (AWA Tecentriq 2023).

Tab. 23. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018-I półrocze 2022 w oparciu o dane NFZ (AWA Tecentriq 2023).

Rok	Populacja pacjentów	
	Z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C34	Leczonych w programie B6
2018	77 639	1 321
2019	78 498	3 272
2020	74 497	4 166
2021	75 070	6 017
I półrocze 2022	56 794	5 292

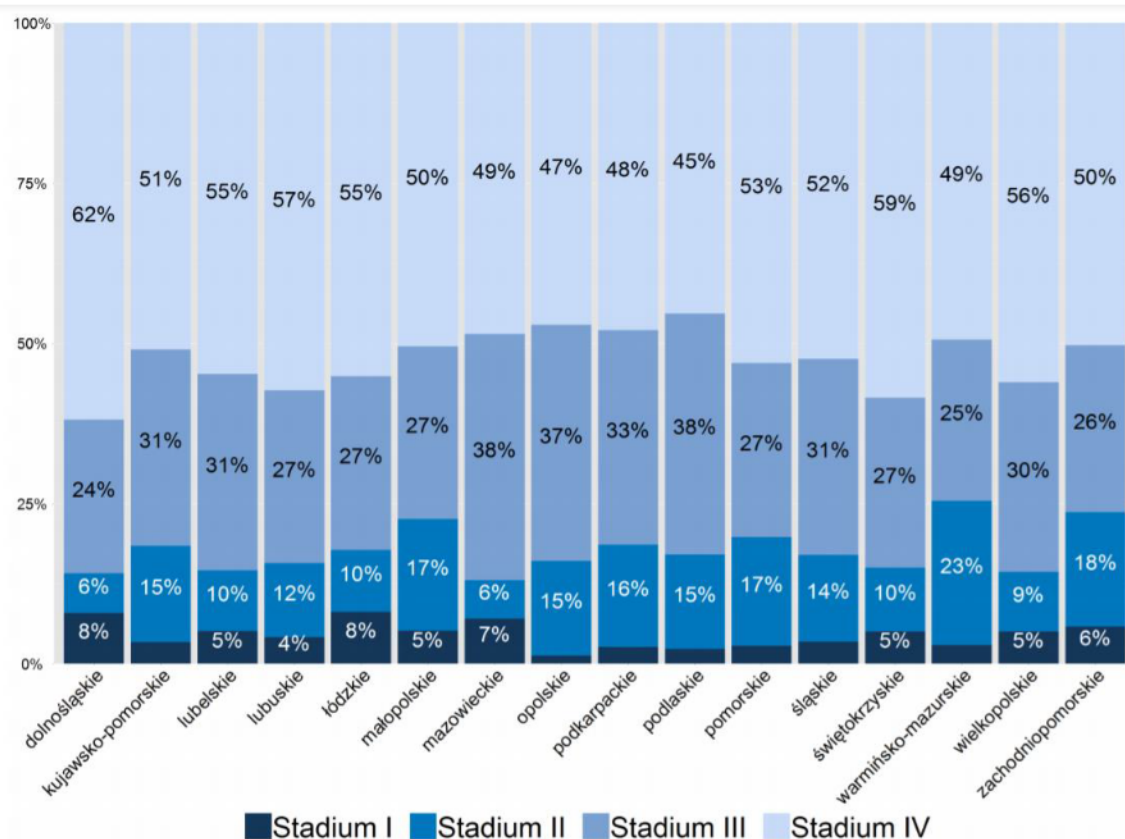
2.1.4.5 Rokowanie w Polsce

Rak płuca uznawany jest za jeden z najgorzej rokujących wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce. Pięcioletnie przeżycia uzyskuje się w Polsce u zaledwie 15% chorych z rakiem płuca, gdyż aż 80% wykrywanych w Polsce nowotworów złośliwych płuc jest już tak zaawansowanych, że nie nadaje się do leczenia operacyjnego. Do zabiegu operacyjnego kwalifikuje się w przybliżeniu 30% chorych, ale tylko około 40% z nich przeżywa 5 lat. Wyniki leczenia pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego są dużo gorsze, a u około 40% chorych już w momencie ustalenia rozpoznania nowotwór jest w takim stadium zaawansowania, że jego wyleczenie jest niemożliwe (Ambroziewicz 2020).

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na długość życia chorych z rakiem płuca jest wczesne rozpoznanie nowotworu uwzględniające jego stopień zaawansowania i typ histologiczny.

Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w IIIB/C lub IV stadium zaawansowania choroby (60% chorych). Zgodnie z danymi publikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia (mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych oparte na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, uzupełnione o informacje sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia) chorzy na raka płuca najczęściej rozpoczynają leczenie w ostatnim tj. IV stopniu zaawansowania nowotworu - od 45% chorych w województwie podlaskim do 62% chorych w dolnośląskim. Z kolei odsetek raka płuca rozpoznawanego w I stadium jest bardzo niski - w żadnym województwie nie przekracza 10% (najmniej tj. 1% odnotowano w województwie opolskim). Strukturę zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu płuc według województw przedstawiono na Ryc. 26 (MPZ 2015).

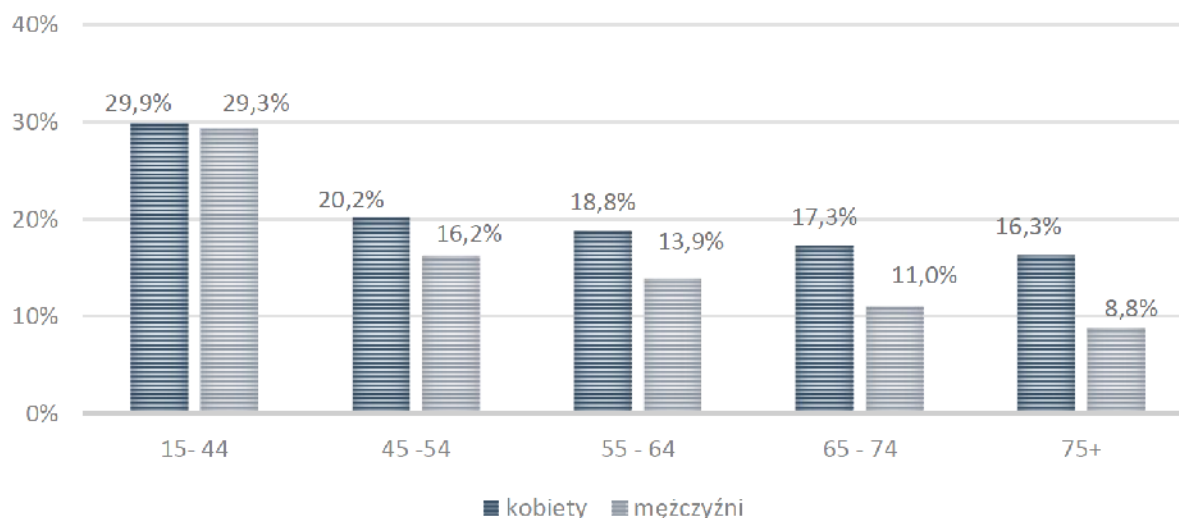
Ryc. 26. Struktura zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu płuca wg województw w Polsce w 2012 roku (MPZ 2015).



Na podstawie wyników badania Eurocare-5 z 2013 roku na Ryc. 27 przedstawiono wskaźniki 5-letniego przeżycia względnego chorych na raka płuca w krajach Europy, w tym Polski, dla której dane oszacowano na 13-procentowej próbie populacji objętej rejestrem nowotworów. Średnia wartość wskaźnika 5-letniego przeżycia względnego chorych na raka płuca wyniosła 13%. Najwyższy poziom wskaźnika odnotowała Austria, Niemcy, Belgia i Szwajcaria, a najniższy Litwa, Wielka Brytania i Bułgaria. Mimo korekty danych krajowych, autorzy badania Eurocare-5 mają wątpliwości dotyczące danych z Polski (wskaźnik 5-letniego przeżycia względnego wyniósł 14,4%). Uznali oni, że wartość wskaźnika przekraczająca 14% (obojętnie z jakiego kraju pochodzą) nasuwa wątpliwości co do jakości danych, a zwłaszcza kompletności danych dotyczących zgonów na raka płuca (Chrostowska-Wynimko 2017).

Najwyższy wskaźnik 5-letnich przeżyć odnotowano w populacji mężczyzn w grupie wiekowej 15-44 lata, natomiast najniższy w grupie wiekowej 75+ (odpowiednio 29,9% i 8,8%). Najwyższy wskaźnik przeżywalności u kobiet, podobnie jak u mężczyzn, obserwowany jest w grupie wiekowej 15-44 lata (Dylewska 2016).

Ryc. 27. Wskaźnik przeżyć 5-letnich wśród kobiet i mężczyzn z powodu raka płuca w Polsce w grupach wiekowych (Dylewska 2016, EUROCARE-5).



Na podstawie zbioru przypadków nowotworów zdiagnozowanych w latach 1999-2010, zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów przeprowadzono analizę przeżyć. Wskaźniki 5-letnich przeżyć pacjentów skumulowanych dla nowotworu tchawicy, oskrzela i płuc zdiagnozowanego w latach 1999-2010 wzrosły z 11,3 do 12,6 u mężczyzn (wzrost o 11,5%) oraz z 16,8 do 18,5 u kobiet (wzrost o 10,1%) (Wojciechowska 2017). Szczegółowe dane dotyczące wskaźników 5-letnich przeżyć względnych zdiagnozowanych w latach 1999-2010 przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 w Polsce zdiagnozowanych w latach 1999-2010 (Wojciechowska 2017).

Diagnoza, lata	Mężczyźni			Kobiety		
	Liczba	Wskaźnik	95% CI	Liczba	Wskaźnik	95% CI
1999-2001	38 438	11,3	11,0-11,7	10 160	16,8	16,0-17,5
2002-2004	39 505	11,8	11,4-12,1	11 750	17,5	16,8-18,2
2005-2007	40 306	13,8	13,4-14,1	13 921	19,3	18,6-20,0
2008-2010	40 243	12,6	12,2-12,9	16 226	18,5	17,9-19,2

2.1.4.6 Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny polskiego społeczeństwa. W przypadku raka płuca skalę tego problemu odzwierciedla liczba zachorowań (22,7 tys.), zgonów (22,2 tys.) oraz osób żyjących z tym nowotworowem (30,8 tys. z 5-letnią chorobowością) w 2019 roku (z analiz wykluczono dostępne, ale zaniżone z powodu pandemii COVID-19, dane za 2020 rok).

W celu pomiaru obciążenia chorobą posłużono się wskaźnikiem DALY, który definiuje się jako lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *Disability-Adjusted Life Year*). Wskaźnik ten odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY obliczana jest jako suma utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu - YLL (ang. *Years of Life Lost*) oraz lat przeżytych w niesprawności -

YLD (ang. *Years Lived with Disability*) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (CEAR).

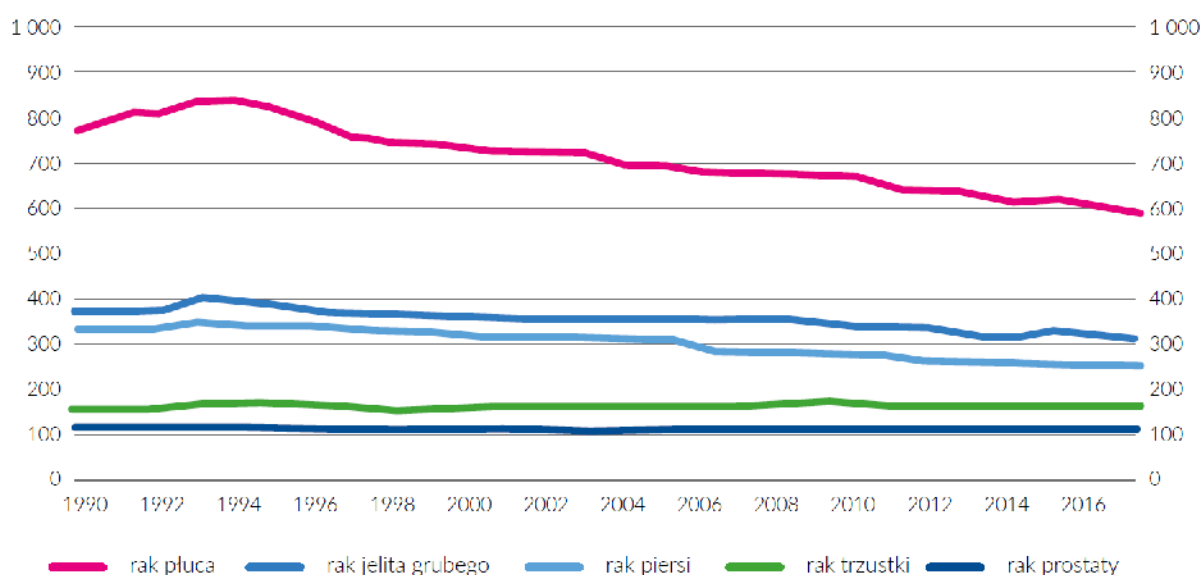
Zgodnie z danymi IHME za 2019 rok, w Polsce z powodu raka tchawicy, oskrzela i płuca raportowano 709 154 lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY), w tym 702 585 lat przeżytych w niesprawności (YLD) oraz 6 570 utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu (YLL). Wartości DALY, YLL i YLD, związane z rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce w 2019 r. zestawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019).

Parametr	DALY	YLL	YLD
liczba	709 154,38	702 584,69	6 569,69
wskaźnik (na 100 000 osób)	1 845,1	1828,01	17,09
% całości	5,61%	9,14%	0,13%

Rak płuca w Europie stanowi znacznie większe obciążenie niż pozostałe nowotwory (Ryc. 28). W ciągu ostatnich kilkunastu lat sytuacja uległa jednak większej poprawie w porównaniu do pozostałych nowotworów - częściowo z powodu zmniejszenia się liczby osób palących (EIU 2019, Torre 2016).

Ryc. 28. Lata życia skorygowane niesprawnością (DALY/100 tys.) w Europie (EIU 2019).



W Tab. 26 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanych pod względem wieku lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w 11 krajach Unii Europejskiej. Na podstawie wyników analizy wskazano, iż krajem o najniższym współczynniku DALY jest Szwecja, natomiast najwyższy współczynnik DALY zarejestrowano w Polsce (EIU 2019).

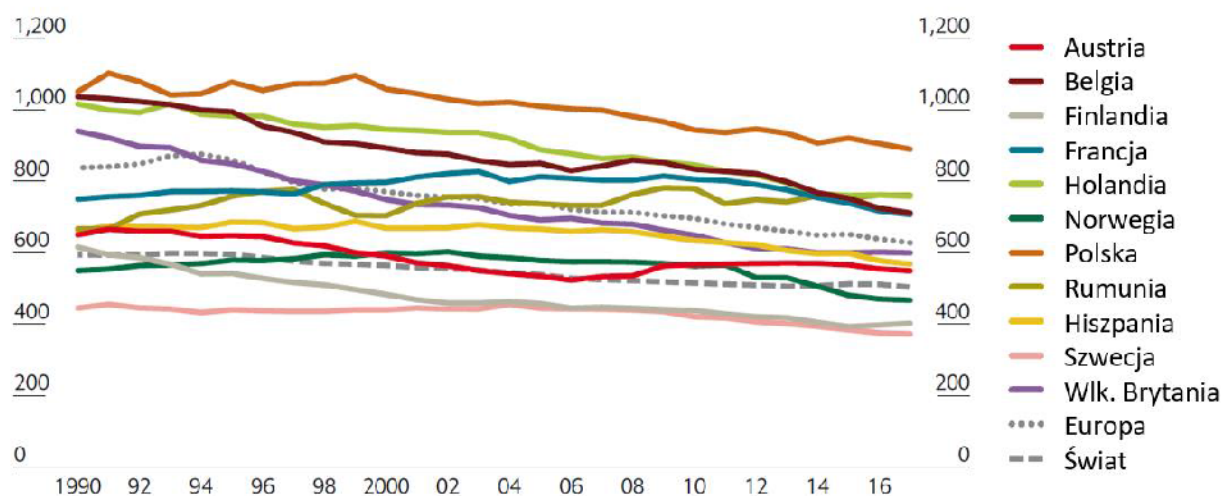
Tab. 26. Standaryzowane względem wieku lata życia skorygowane niepełnosprawnością z powodu raka płuca w 11 krajach EU w 2017 roku (EIU 2019).

Kraj/Region	Wsp. DALY (wsp./na 100 tys.)
Austria	549
Belgia	711
Finlandia	402
Francja	707
Holandia	767
Norwegia	467
Polska	890
Rumunia	760
Hiszpania	568
Szwecja	373
Wlk. Brytania	599
Europa	628
Świat	503

Rak płuca jest przyczyną ok. 20% zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi i utraty 3,2 mln DALY rocznie w Europie (Bencina 2023).

Obciążenie rakiem płuc w latach 1990-2017 w krajach europejskich, mierzone za pomocą DALY, przedstawiono na Ryc. 29. Prawie wszystkie kraje wykazują stałą tendencję spadkową. Wyjątek stanowi Rumunia dla której wskaźniki DALY były zmienne w ciągu ostatnich 15 lat. W Polsce nieprzerwanie odnotowywano najwyższy wskaźnik obciążenia, podczas gdy w Szwecji najniższy. Gwałtowne spadki wskaźników DALY odnotowano w Belgii, Holandii, Polsce i Wielkiej Brytanii (EIU 2019).

Ryc. 29. Wskaźniki DALY z powodu raka płuca w latach 1990-2017 w 11 krajach UE (EIU 2019).



Choroby nowotworowe wiążą się z istotnymi konsekwencjami ekonomicznymi. Oprócz środków finansowych przeznaczonych na leczenie chorych (koszty bezpośrednie) istotne znaczenie mają również straty ekonomiczne spowodowane:

- absenteizmem, czyli nieobecnością chorych w pracy,
- prezenteizmem, czyli obniżoną produktywnością pracujących chorych,
- absenteizmem opiekunów, czyli nieobecnością w pracy nieformalnych opiekunów osób chorych,
- prezenteizmem opiekunów, czyli obniżoną produktywnością obecnych w pracy nieformalnych opiekunów osób chorych,
- trwałą niezdolnością do pracy osób chorych,
- przedwczesnymi zgonami.

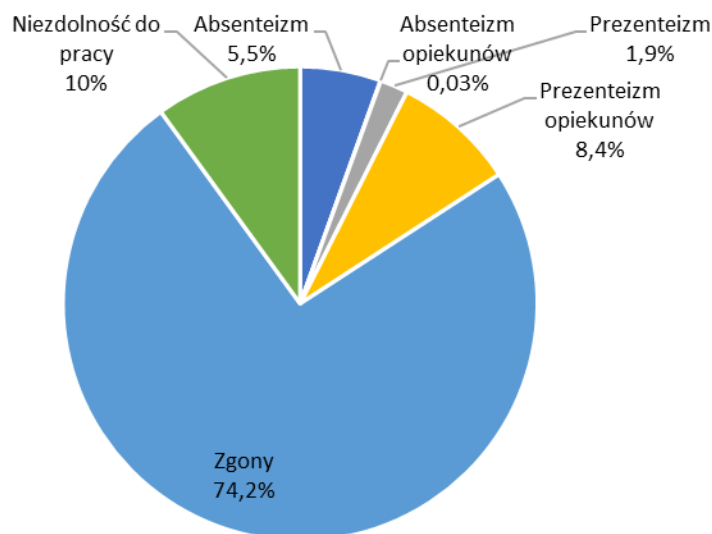
Wyniki badań przeprowadzonych pod redakcją naukową prof. dr hab. Eweliny Nojszewskiej dotyczących oszacowania kosztów pośrednich nowotworu złośliwego oskrzela i płuca w Polsce w latach 2012, 2015 i 2017, na podstawie danych z publikacji lub otrzymanych od Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), Kasy Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (KRUS), Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), a także licznych opracowań naukowych przedstawiono w Tab. 27 (Nojszewska 2019).

Całkowite koszty pośrednie nowotworu oskrzela i płuca w Polsce w latach 2012, 2015 i 2017 wyniosły odpowiednio 3 mld 202 mln PLN, 3 mld 49 mln PLN (zmniejszenie kosztów) i 3 mld 269 mln PLN (wzrost kosztów). Najbardziej znaczącą kategorię kosztów pośrednich stanowiły straty spowodowane przedwczesnymi zgonami chorych - udział w całości kosztów pośrednich wyniósł 72,3-75,7% z zależności od roku. Stosunkowo istotne znaczenie miały również koszty związane z trwałą niezdolnością do pracy (9,1-11,3% kosztów pośrednich), prezenteizm opiekunów (7,9-8,8% kosztów pośrednich) oraz absenteizm chorych (4,9-6,0% kosztów pośrednich). Mniejsze znaczenie miały koszty prezenteizmu chorych oraz absencji opiekunów (Ryc. 30) (Nojszewska 2019).

Tab. 27. Koszty pośrednie nowotworu płuca w Polsce (Nojszewska 2019).

Rodzaj kosztu pośredniego	2012		2015		2017	
	zł	%PKB	zł	%PKB	zł	%PKB
Absenteizm	158 459 915	0,010%	182 043 621	0,010%	180 073 089	0,009%
Absenteizm opiekunów	814 002	0,000%	955 948	0,000%	1 092 952	0,000%
Prezenteizm	73 047 356	0,004%	50 343 608	0,003%	56 088 402	0,003%
Prezenteizm opiekunów	254 374 419	0,016%	267 551 123	0,015%	277 845 298	0,014%
Przedwczesne zgony	2 424 465 029	0,149%	2 203 945 645	0,122%	2 439 381 204	0,123%
Niezdolność do pracy	290 544 739	0,018%	344 600 545	0,019%	314 610 974	0,016%
Razem	3 201 705 459	0,196%	3 049 440 489	0,169%	3 269 091 918	0,165%

Ryc. 30. Struktura kosztów pośrednich nowotworu płuca (średnie udziały kategorii kosztów dla lat 2012, 2015 i 2017) (opracowanie własne na podstawie danych z Nojszewska 2019).



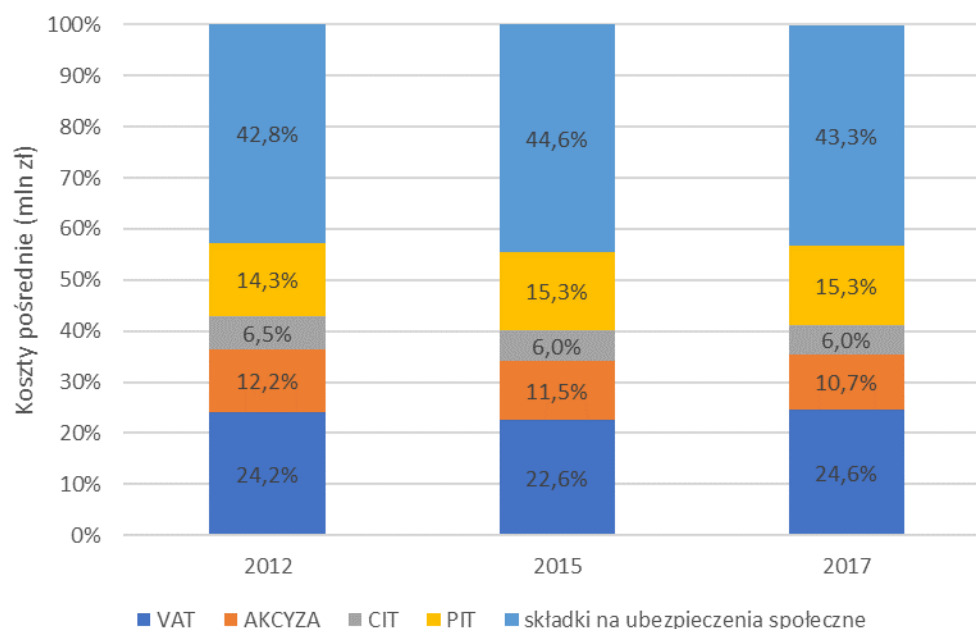
Dokonano obliczeń udziału w PKB wpływów z tytułu podatków dochodowych od osób fizycznych (PIT) i od osób prawnych (CIT) oraz podatku akcyzowego i podatku od towarów i usług (VAT), a także składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne, mających na celu oszacowanie wielkości potencjalnych strat sektora finansów publicznych związanych z niewytworzoną z powodu nowotworu płuca produkcją. Skutkiem utraty produktywności związanej z nowotworem płuca była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości od 923,9 mln złotych w 2015 roku do 1 mld 49 mln złotych w 2017 roku. Utracone na skutek raka płuca dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne w latach 2012, 2015 i 2017 zestawiono w Tab. 28. Utracone potencjalne wpływy podatkowe stanowiły od około 55% do 57% wszystkich strat w tym obszarze, natomiast 43%-45% strat dotyczyło składek na ubezpieczenia społeczne (Ryc. 31) (Nojszewska 2019).

Tab. 28. Utracone na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne (Nojszewska 2019).

Utracone wpływy z tytułu:	2012	2015	2017
VAT	235 792 925	208 653 560	258 615 985
Akcyza	118 779 800	106 442 170	112 584 971
CIT	62 772 393	55 738 085	62 904 506
PIT	138 767 140	140 898 105	160 898 524
składek na ubezpieczenia społeczne	416 899 119	412 123 360	454 599 848
składek na ubezpieczenia zdrowotne	118 509 438	113 698 760	b.d.
Łączne utracone dochody publiczne*	973 011 377	923 855 280	1 049 603 833

* nie są sumą wszystkich kategorii, gdyż składki na ubezpieczenie zdrowotne są częścią składek na ubezpieczenie społeczne.

Ryc. 31. Struktura utraconych na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochodów publicznych z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne (Nojszewska 2019).



Zgodnie z najnowszą publikacją Bencina 2023, obecnie obserwowany jest spadek utraconych kosztów produktywności z powodu przedwczesnego zgonu spowodowanego rakiem płuca na skutek spadku obecnej wartości przyszłej utraconej produktywności (ang. *present value of future lost productivity*, PVFLP), jednak nadal koszty te są na bardzo wysokim poziomie. W Belgii, Holandii, Norwegii i Polsce w 2019 roku raportowano 41 468 zgonów z powodu raka tchawicy, oskrzela i płuca (ICD 10: C33-34), co odpowiada utracie 452 413 YLL, 59 246 produktywnych lat życia (YPLL) i 981 mln EUR, przy czym w Polsce było to odpowiednio 23 146 zgonów, 234 119 YLL, 28 387 YPLL i 191,4 mln EUR (Bencina 2023).

Tab. 29. Obciążenie rakiem płuca w Polsce (Bencina 2023).

Rok	Zgony, N	Surowy współczynnik, %	YLL	YPLL	PVFLP, EUR
2010	22 374	0,059	211 641	56 508	383 251 436
2015	23 755	0,063	237 929	44 938	310 219 043
2019	23 146	0,061	234 119	28 387	191 401 864

YLL - liczba utraconych lat życia, YPLL - liczba utraconych produktywnych lat życia; PVFLP - obecna wartość przyszłej utraconej produktywności.

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie chorych na raka płuca można podzielić na trzy kategorie:

- leczenie o założeniu radykalnym tj. dające szansę na całkowite wyleczenie pacjenta,
- leczenie o założeniu paliatywnym, czyli mające na celu wydłużenie przeżycia, bez szansy na wyleczenie,
- leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia (MP 2021).

Sposób leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, wydolności poszczególnych narządów oraz stanu ogólnego pacjenta. Wśród metod leczenia NDRP można wyróżnić:

- leczenie operacyjne,
- radioterapię,
- chemioterapię,
- leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane),
- immunoterapię.

W przypadku, gdy stopień zaawansowania nowotworu nie jest duży (I i II stopień zaawansowania oraz w niektórych przypadkach stopnia IIIA) pacjenci mogą być kwalifikowani do leczenia radykalnego np. operacji, która ma na celu usunięcie guza w całości. W większości (ok. 70%) przypadków w chwili rozpoznania choroba jest jednak zbyt zaawansowana, by można było poddać pacjentów leczeniu chirurgicznemu. Do leczenia chirurgicznego kwalifikowani są chorzy w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do resekcji mięszu płucnego oraz okolicznych węzłów chłonnych. Istnieje kilka technik operacyjnych. Podstawową metodą jest wycięcie płata płuca (lobektomia). W przypadku gdy nowotwór obejmuje więcej niż jeden płat, stosuje się bilobektomię lub pneumonektomię (Chrostowska-Wynimko 2017, MP 2021).

U chorych z NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, zastosowanie ma radioterapia i leczenie systemowe lub skojarzenie obu tych metod. Radioterapia lub radioterapia skojarzona z chemioterapią jako główna metoda leczenia stosowana jest przede wszystkim u chorych w III stopniu zaawansowania oraz we wcześniejszych stadiach, w przypadku przeciwwskazań do resekcji. Jako główną metodę leczenia pacjentów w IV stopniu zaawansowania NDRP stosuje się leczenie systemowe (Chrostowska-Wynimko 2017).

Chemioterapia w niektórych przypadkach może być stosowana jako leczenie indukcyjne przed radykalnym leczeniem chirurgicznym. W przypadku NDRP w II stopniu zaawansowania chemioterapię stosuje się jako uzupełnienie resekcji chirurgicznej, a w stopniu IIIA jako leczenie przedoperacyjne. U pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca (stopnie IIIB i IV) przy braku odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii lub jeśli dojdzie do nawrotu nowotworu, można zastosować leczenie drugiej linii. W ramach chemioterapii stosowanej u pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania, w ramach pierwszej linii leczenia, stosuje się schemat zawierający cisplatynę w połączeniu z jednym z następujących leków: etopozyd, winolobina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Stosowanie karboplatyny (zamiast cisplatyny) w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane tylko w skojarzeniu z cisplatyną). Schematy bez pochodnych platyny można rozważać tylko w przypadku przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków.

W przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania schematów zawierających dwa leki stanowiące pochodne platyny można rozważyć chemioterapię jednodawkową (np. winolerbina) (Chrostowska-Wynimko 2017, PTOK 2022).

Czas trwania paliatywnej chemioterapii zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po drugim cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3-4 cykli, jednak chorzy z postępującą odpowiedzią mogą zastosować dodatkowe 2 cykle leczenia (łącznie 6 cykli chemioterapii). Zastosowania terapii podtrzymującej lub konsolidacyjnej po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi po początkowej chemioterapii może wydłużyć czas przeżycia całkowitego (różnica 1-3 miesiące w porównaniu z chemioterapią bez dalszego leczenia podtrzymującego). U pacjentów w bardzo dobrym lub dobrym stanie ogólnym (0-1 wg WHO), bez utrzymujących się działań niepożądanych po początkowej chemioterapii oraz z rakiem nieptaskonabłokowym zastosowanie leczenia podtrzymującego pemetreksedem wydłuża czas do progresji choroby. Stwierdzono również, że pacjenci z mutacją genu EGFR i bez progresji po chemioterapii mogą odnieść korzyści z leczenia podtrzymującego erlotynibem (Chrostowska-Wynimko 2017, PTOK 2022).

Pooperacyjne naświetlanie w przypadku NDRP stosowane jest w wyjątkowych sytuacjach (np. przy obecności komórek nowotworowych w linii cięcia lub masywnego zajęcia węzłów chłonnych z przejściem nowotworu poza ich torebkę). U pacjentów w stopniu zaawansowania IIIA i IIIB radioterapię lub radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią stosuje się jako leczenie radykalne. W IV stopniu zaawansowania raka płuca radioterapia ma zastosowanie jako leczenie paliatywne (Chrostowska-Wynimko 2017).

W ciągu ostatnich lat do leczenia raka płuca wprowadzono dwie grupy leków: leki ukierunkowane molekularnie oraz preparaty działające na zasadzie immunoterapii.

Zastosowanie leków ukierunkowanych molekularnie ograniczone jest do chorych na gruczolakoraka z obecnością określonych mutacji w genach EGFR, ALK lub ROS (łącznie do 15% chorych). W przypadku mutacji aktywujących w genie EGFR w ramach I linii leczenia preferowane jest stosowanie osimertynibu. Do innych rekomendowanych interwencji należą erlotynib, afatynib, gefitynib, dakomitynib, erlotynib z ramucyrumabem lub erlotynib z bewacyzumabem. U chorych z rozpoznaniem raka gruczolowego i rearanżacji genu ALK zalecane w I linii leczenia jest zastosowanie alektynibu, brigatynibu lub lorlatyibu. Do innych rekomendowanych interwencji należą cerytynib i kryzotynib. Entrektynib (preferowane), kryzotynib (preferowane) lub cerytynib zastosowanie mają również w I linii leczenia chorych z rearanżacją genu ROS1. Wszystkie wymienione wyżej leki stosuje się doustnie i podaje do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Leki ukierunkowane molekularnie pozwalają uzyskać większą skuteczność w porównaniu do dostępnej chemioterapii, wykazując lepszą tolerancję leczenia i wygodniejszą formę stosowania (PTOK 2022, MP 2021, NCCN 2023).

Drugą, nową grupę leków stanowią tzw. inhibitory punktów kontroli immunologicznej. Leki te podawane są dożylnie, do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. W zależności od danego leku można je stosować od razu po rozpoznaniu rozsiewu choroby (w I linii leczenia) lub po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia), zależnie od typu histologicznego nowotworu i ekspresji PD-L1. Stosowanie immunoterapii wiąże się z dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby i czasem przeżycia pacjentów. Terapia jest zwykle dobrze tolerowana. W ramach

immunoterapii NDRP w IV stopniu zaawansowania w I linii leczenia stosuje się między innymi: pembrolizumab (inhibitor PD-1), atezolizumab (inhibitor PD-L1), nivolumab (inhibitor PD-1), cemiplimab (inhibitor PD-1) (MP 2021, PTOK 2022, NCCN 2023).

Podsumowując, leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania klinicznego ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej leczenie rozsiaanej postaci NDRP może obejmować: chemioterapię, zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (EGFR, ALK, ROS1), immunoterapię, radioterapię paliatywną lub wyłącznie leczenie objawowe. Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy) oraz cech molekularnych guza. U pacjentów z aktywnymi zaburzeniami genetycznymi leczeniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. Przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę również wiek pacjenta, stan ogólny oraz obecność chorób współistniejących (PTOK 2022).

Pełne wyleczenie w odniesieniu do pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca jest wyjątkowo rzadkie, stad też szczególnie ważne jest leczenie paliatywne, mające na celu przedłużenie życia oraz poprawę jego jakości (Chrostowska-Wynimko 2017).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca:

- wytyczne polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 r. (PTOK 2022);
- wytyczne zagraniczne:
 - *European Society for Medical Oncology* z 2021 r. (ESMO 2021);
 - *National Comprehensive Cancer Network* z 2023 r. (NCCN 2023);
 - *National Institute for Health and Care Excellence* z 2023 r. (NICE 2023);
 - *National Cancer Institute* z 2023 r. (NCI 2023);
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2023 i ASCO 2022);
 - *International expert consensus on immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer* z 2022 roku (Konsensus ekspertów 2022);
 - *Italian Association of Medical Oncology (Associazione Italiana di Oncologia Medica, AIOM 2019)*
 - *Spanish Society of Medical Oncology (Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM 2018)*

Z powodu niedawnej publikacji badania CheckMate 816 nivolumab rekomendowany jest tylko w amerykańskich wytycznych NCCN 2023 i NCI 2023, które są często aktualizowane. Poza tym, badanie to było jedną z podstaw do opublikowania międzynarodowego konsensusu ekspertów dotyczącego stosowania immunoterapii w NDRP we wczesnych stadiach zaawansowania (Konsensus 2022).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i amerykańskich dotyczących leczenia operacyjnego NDRP.

Tab. 30. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia operacyjnego NDRP.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2022)	<ul style="list-style-type: none"> - Resekcja miąższu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wnąki i śródpiersia jest postępowaniem z wyboru u chorych na NDRP w stopniach I-II i IIIA z cechą N1 (I, A). - Preferowaną metodą resekcji miąższu płucnego jest lobektomia. Pneumonektomię można wykonać wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewnia doszczętności resekcji (II, A). - U chorych na NDRP w stopniu I i u części chorych w stopniu II zalecaną metodą jest lobektomia wideotorakoskopowa (I, A). - Przed planowanym leczeniem chirurgicznym konieczna jest rehabilitacja (II, A). - U chorych po resekcji miąższu płucnego niezbędna jest wczesna rehabilitacja (II, A). - U chorych na położonego obwodowo NDRP z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do resekcji z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (II, A). - W przypadku chorych w stopniach I-III A, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A). - Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na NDRP z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczętnej resekcji (III, B). - Radioterapię pooperacyjną należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią (III, B). - Chemioterapia pooperacyjna (cisplatyna i winorelbina – 3-4 cykle) u chorych na NDRP jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII (I, A). - Chemioterapię przedoperacyjną (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) można zastosować u wybranych chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I, B). - Warunkiem zakwalifikowania do leczenia chirurgicznego chorych na NDRP z cechą N2 jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię, potwierdzone w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej lub mediastinoskopii (II, B). - U chorych z rozpoznaniem NDRP o umiejscowieniu w górnym otworze klatki piersiowej, kwalifikujących się potencjalnie do leczenia operacyjnego, należy zastosować przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A).
Wytyczne zagraniczne	
ESMO 2021	<p>Chemioterapia adjuwantowa powinna być oferowana chorym z operacyjnym NDRP stopnia IIB lub III (8 edycja TNM) [I, A] oraz może być rozważana u chorych z T2bN0, stopniem IIA i wielkością guza pierwotnego >4 cm [II, B]. Preferowana jest chemioterapia dwulekowa z udziałem cisplatyny [I, A] w dawce do 300 mg/m² podawanej w 3-4 cyklach. W przypadku braku możliwości zastosowania cisplatyny, karboplatyna jest akceptowaną opcją [IV, B]. Chemioterapia adjuwantowa jest preferowana względem chemioterapii neoadjuwantowej [II, C].</p> <p>Ozymertynib jest rekomendowany u dorosłych pacjentów po doszczętnej resekcji guza z NDRP stopnia IB-III A z mutacją EGFR (delecje w eksonie 19 lub mutacja L858R w eksonie 21) [I, A].</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Radioterapia pooperacyjna u chorych z całkowitą resekcją guza u chorych z NDRP stopnia I-IIIa oraz III N2 nie jest zalecana [I, E], powinna być rozważana jedynie w przypadku stwierdzenia pozostałości choroby [IV, B].</p> <p>W momencie opracowania aktualizacji wytycznych badania 3 fazy dla nivolumabu w leczeniu neoadjuwantowym oraz atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym nie były opublikowane, w związku z czym nie wydano formalnych rekomendacji.</p> <pre> graph TD A[Stage IB-IIIa] --> B[R0 resection [I, A]] A --> C[R1 resection] B --> D["Adjuvant ChT in N+ [I, A]a Adjuvant ChT in resected tumours ≥ 4 cm (T2bN0, stage IIA) [II, B]"] C --> E[PORT [IV, B]] D --> F["Cisplatin [I, A] in combination with: Vinorelbine [I, A] Gemcitabine [II, B] Docetaxel [II, B] Pemetrexed [II, B, non-squamousb] If cisplatin is not feasible, carboplatin is an alternative [IV, B] If resected primary tumour ≥ 4 cm and N0, carboplatin-paclitaxel [IV, B]"] E --> G[Adjuvant ChT [V, A]] F --> H["Complete resection with EGFR exon 19 del or exon 21 L858R substitution"] H --> I["Osimertinib [I, A; MCBS: A]c,d"] </pre>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	ChT - chemioterapia; PORT - pooperacyjna radioterapia; ^a w stopniu IB adjuwantowa ChT tylko przy wielkości guza ≥ 4 cm [II, B].
NCCN 2023	<p>W przypadku operacyjnego NDRP zalecana jest eksploracja chirurgiczna i resekcja + limfadenektomia węzłów śródpiersiowych lub systematyczne pobieranie próbek węzłów chłonnych. Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ocenie pod kątem możliwości zastosowania terapii przed operacją, zwłaszcza pacjenci z guzem ≥ 4 cm lub zajętejmi węzłami chłonnymi bez przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii - pod kątem możliwości zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Zalecane schematy terapii neoadjuwantowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab 360 mg + PDC co 3 tyg. przez 3 cykle; zalecane PDC obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 w dniu 1. + paklitaksel 175 lub 200 mg/m² w dniu 1. (każdy typ histologiczny); ○ cisplatyna 75 mg/m² w dniu 1. + pemetreksed 500 mg/m² w dniu 1. (niepłatkonabłonkowy NDRP); ○ cisplatyna 75 mg/m² w dniu 1. + gemcytabina 1000 lub 1250 mg/m² w dniu 1. i 8. (płatkonabłonkowy NDRP); ○ cisplatyna 75 mg/m² w dniu 1. + paklitaksel 175 lub 200 mg/m² w dniu 1. (każdy typ histologiczny); ○ gdy nie można zastosować cisplatyny: <ul style="list-style-type: none"> - karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 w dniu 1. + pemetreksed 500 mg/m² w dniu 1. (niepłatkonabłonkowy NDRP); - karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 w dniu 1. + gemcytabina 1000 lub 1250 mg/m² w dniu 1. i 8. (płatkonabłonkowy NDRP); • PDC u chorych z przeciwwskazaniami do immunoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowany schemat u pacjentów z niepłatkonabłonkowym NDRP: <ul style="list-style-type: none"> - cisplatyna 75 mg/m² w dniu 1., pemetreksed 500 mg/m² w dniu 1.; co 21 dni przez 4 cykle; ○ preferowany schemat u pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP: <ul style="list-style-type: none"> - cisplatyna 75 mg/m² w dniu 1., gemcytabina 1250 mg/m² w dniach 1. i 8.; co 21 dni przez 4 cykle; - cisplatyna 75 mg/m² w dniu 1., docetaksel 75 mg/m² w dniu 1., co 21 dni przez 4 cykle; ○ inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - cisplatyna 50 mg/m² w dniach 1. i 8., winorelbina 25 mg/m² w dniach 1., 8., 15. i 22.; co 28 dni przez 4 cykle; - cisplatyna 100 mg/m² w dniu 1., winorelbina 30 mg/m² w dniach 1., 8., 15. i 22.; co 28 dni przez 4 cykle; - cisplatyna 75-80 mg/m² w dniu 1., winorelbina 25-30 mg/m² w dniach 1. i 8.; co 21 dni przez 4 cykle; - cisplatyna 100 mg/m² w dniu 1., etopozyd 100 mg/m² w dniach 1-3; co 28 dni przez 4 cykle; ○ przydatne w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> schematy chemioterapii w przypadku nietolerancji cisplatyny: <ul style="list-style-type: none"> - karboplatyna AUC 6 w dniu 1., paklitaksel 200 mg/m² w dniu 1.; co 21 dni przez 4 cykle; - karboplatyna AUC 5 w dniu 1., gemcytabina 1000 mg/m² w dniach 1. i 8.; co 21 dni przez 4 cykle; - karboplatyna AUC 5 w dniu 1., pemetreksed 500 mg/m² w dniu 1.; co 21 dni przez 4 cykle (niepłatkonabłonkowy NDRP).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>U wszystkich chorych po resekcji chirurgicznej należy rozważyć zastosowanie chemioterapii adjuwantowej - zalecane schematy takie same jak w przypadku chemioterapii neoadjuwantowej (patrz wyżej).</p> <p>Wszystkie schematy chemioterapii można stosować w sekwencyjnej chemioradioterapii (CRT).</p> <p>Po chemioterapii adjuwantowej należy rozważyć możliwość zastosowania następujących terapii systemowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ozymertynib 80 mg/d u pacjentów z doszczętną resekcją NDRP w stopniu zaawansowania IB-IIIa lub IIIB (T3, N2) z mutacją genu EGFR (delecje w eksonie 19 lub mutacja L858R w eksonie 21), którzy przyjęli wcześniej CHT adjuwantową lub nie kwalifikują się do CHT opartej na pochodnych platyny; • atezolizumab 840 mg co 2 tyg., 1200 mg co 3 tyg. lub 1680 mg co 4 tyg. przez maksymalnie 1 rok u pacjentów z doszczętną resekcją NDRP w stopniu zaawansowania IIB-IIIa, IIIB (T3, N2) lub IIA o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR (delecje w eksonie 19 lub mutacja L858R w eksonie 21) ani rearanżacji ALK, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii; • pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. lub 400 mg co 6 tyg. przez maksymalnie 1 rok u pacjentów z doszczętną resekcją NDRP w stopniu zaawansowania IIB-IIIa, IIIB (T3, N2) lub IIA o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których nie wykryto mutacji EGFR (delecje w eksonie 19 lub mutacja L858R w eksonie 21) ani rearanżacji ALK, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii.
NICE 2023	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z operacyjnym NDRP wycięcie guza należy przeprowadzić wraz z całkowitym wycięciem węzłów chłonnych z wnęki i śródpiersia lub systematycznym pobieraniem próbek z węzłów chłonnych. • U pacjentów ze stopniem sprawności 0 lub 1 oraz T1a-4, N1-2, M0 można podać chemioterapię pooperacyjną. Chemioterapię pooperacyjną można rozważyć również u chorych ze stopniem sprawności 0 lub 1 oraz T2b-4, N0, M0 z guzem >4 cm. Chemioterapia adjuwantowa powinna zawierać cisplatynę. • U pacjentów z operacyjnym NDRP stopnia I-II nie należy podawać leczenia neoadjuwantowego poza badaniami klinicznymi. • U pacjentów z operacyjnym NDRP stopnia IIIa-N2 w dobrym stanie należy rozważyć podanie chemioradioterapii przed operacją - operację należy przeprowadzić 3-5 tyg. po chemioradioterapii. <p>22 marca 2023 r. NICE opublikował rekomendację, zgodnie z którą u dorosłych chorych z operacyjnym (guz wielkości ≥ 4 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych) NDRP zalecaną opcją terapeutyczną jest nivolumab w połączeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe (NICE NIVO 2023).</p>
NCI 2023	<ul style="list-style-type: none"> • W NDRP stopnia IA i IB można zastosować operację, dodatkowo chemioterapię adjuwantową u pacjentów w stopniu IB z dużym guzem lub adjuwantową terapię celowaną u chorych z mutacją EGFR oraz radioterapię u chorych, którzy nie mogą lub nie chcą się poddać operacji. Chemioterapia i radioterapia zastosowana u chorych w stopniu I z całkowitym wycięciem guza nie zwiększa przeżycia całkowitego. • W NDRP stopnia IIA i IIB możliwe jest zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ wyłącznie operacji; ○ operacji w połączeniu z adjuwantową chemioterapią,

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ operacji w połączeniu z adjuwantową terapią celowaną (ozymertynib), ○ operacji w połączeniu z adjuwantową immunoterapią (atezolizumab), ○ operacji w połączeniu z adjuwantową radioterapią; ○ operacji w połączeniu z neoadjuwantową chemioterapią ○ operacji w połączeniu z neoadjuwantową immunoterapią (niwolumab) w połączeniu z chemioterapią; ○ radioterapii u chorych, którzy nie kwalifikują się do operacji. ● W NDRP stopnia IIIA możliwe jest zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ operacji w połączeniu z terapią neoadjuwantową lub adjuwantową; <ul style="list-style-type: none"> - neoadjuwantowa chemioterapia, chemioradioterapia, immunoterapia (niwolumab) + chemioterapia; - adjuwantowa chemioterapia, terapia celowana (ozymertynib), immunoterapia (atezolizumab), chemioradioterapia, radioterapia.
ASCO 2023	<p>Niniejsze wytyczne ASCO dotyczą leczenia NDRP stopnia III.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacjentom z NDRP stopnia IIIA/N2 można zaproponować terapię indukcyjną (systemową terapię neoadjuwantową), a następnie operację (z lub bez terapii adjuwantowej), jeśli spełnione są następujące warunki: całkowita resekcja (R0) guza pierwotnego i zajętych węzłów chłonnych jest możliwa, brak cechy N3, przewidywana śmiertelność okołoperacyjna $\leq 5\%$. ● Pacjentom z cechą T4N0 można zaproponować operację, jeśli jest to medycznie i operacyjnie wykonalne. ● Pacjenci z cechą N2 powinni otrzymać neoadjuwantową chemioterapię lub chemioradioterapię jednoczasową. ● Pacjentom z operacyjnym guzem Pancoasta należy podać neoadjuwantową chemioradioterapię jednoczasową. ● Pacjentom z NDRP stopnia III po operacji, którzy nie otrzymali terapii neoadjuwantowej, należy podać chemioterapię adjuwantową opartą na pochodnych platyny. ● Pacjentom z mutacją <i>EGFR</i> po chemioterapii adjuwantowej można zaproponować ozymertynib. <p>Nie należy rutynowo oferować radioterapii pooperacyjnej pacjentom po resekcji radykalnej z cechą N2 bez nacieków pozatorebkowych, którzy otrzymali neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię opartą na pochodnych platyny.</p> <p>Aktualizacja z 4 czerwca 2023 r.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacjenci z NDRP stopnia III powinni otrzymać terapię neoadjuwantową: chemioimmunoterapię, chemioterapię lub chemioradioterapię jednoczasową. ● Pacjenci z NDRP stopnia III z mutacją w genie <i>EGFR</i> (delecje w eksonie 19 lub mutacja L858R w eksonie 21) po resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny powinni otrzymać leczenie adjuwantowe ozymertynibem.
ASCO 2022	<p>Niniejsze wytyczne ASCO dotyczą wyłącznie leczenia adjuwantowego całkowicie usuniętego NDRP w stopniu I do IIIA - publikacje dotyczące leczenia neoadjuwantowego wykluczano. Stopień NDRP określono na podstawie 7. edycji TNM (zgodnie z badaniami klinicznymi) w przeciwieństwie do obowiązującej 8. edycji TNM.</p> <p>Chemioterapia adjuwantowa:</p> <p>Stopień IA: adjuwantowa chemioterapia nie jest zalecana.</p> <p>Stopień IB: adjuwantowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny nie jest zalecana do rutynowego stosowania. Decyzję należy podjąć indywidualnie.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Stopień IB ($3 < T \leq 4$ cm, N0M0): leczenie adjuwantowe ozymertynibem jest zalecane u pacjentów z mutacją EGFR (Ex19del lub L858R). Adjuwantowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny i/lub atezolizumab nie są zalecane do rutynowego stosowania, wskazane indywidualne podejście.</p> <p>Stopień IIA/B i IIIA: adjuwantowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest zalecana u wszystkich pacjentów. Ozymertynib jest zalecany u pacjentów z mutacjami EGFR, niezależnie od statusu PD-L1, po adjuwantowej chemioterapii. Leczenie adjuwantowe atezolizumabem jest zalecane u wszystkich pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ po chemioterapii opartej na pochodnych platyny, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami EGFR.</p> <p>Radioterapia adjuwantowa:</p> <p>Stopień IA/B i IIA/B: adjuwantowa radioterapia nie jest zalecana.</p> <p>Stopień IIIA (N2): adjuwantowa radioterapia nie jest zalecana do rutynowego stosowania, wskazane indywidualne podejście do pacjenta.</p>
Konsensus 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuwantowa immunochemioterapia lub adjuwantowa immunoterapia (po adjuwantowej chemioterapii) może być stosowana u pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium II-IIIa. • Nie ma biomarkerów, które jednoznacznie przewidywałyby skuteczność immunochemioterapii neoadjuwantowej. Neoadjuwantowa/adjuwantowa immunoterapia nie powinna być rutynowo stosowana u pacjentów z mutacjami EGFR/ALK. • Zalecane są 3 cykle immunochemioterapii neoadjuwantowej, schemat można zmienić w zależności od odpowiedzi na leczenie, tolerancji i trudności operacyjnych. • Korzyści z neoadjuwantowej immunoterapii można ocenić za pomocą PET-CT w połączeniu z poziomem ctDNA i/lub markerów, jeśli dostępne. • Operacja może być przeprowadzona 4-6 tyg. po podaniu ostatniej dawki immunoterapii neoadjuwantowej, natomiast immunoterapia adjuwantowa może być podana 3-8 tyg. po operacji lub chemioterapii adjuwantowej. • Chociaż immunoterapia neoadjuwantowa nie ma istotnego wpływu na operację chirurgiczną i jej bezpieczeństwo, należy zwrócić uwagę na rzadkie zagrożenia. • U pacjentów bez progresji po chemioimmunoterapii neoadjuwantowej można rozważyć immunoterapię adjuwantową przez okres do jednego roku po operacji. • Odpowiedź patologiczna (MPR, pCR) po immunoterapii neoadjuwantowej powinna być oceniana, rejestrowana i raportowana przez wyspecjalizowanych patologów. • Immunoterapię z chemioterapią jako terapię indukcyjną można rozważyć w wybranych przypadkach nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego NSCLC, a po leczeniu należy ponownie ocenić celowość operacji. • Chociaż częstość występowania zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego wydaje się mniejsza u pacjentów z NDRP we wczesnym stadium w porównaniu z zaawansowanym stadium, nadal wymagane jest monitorowanie i interwencja w odpowiednim czasie.
AIOM 2019	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z NDRP w stopniu I-IIIa po operacji adjuwantowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny powinna być rozważona jako leczenie z wyboru (jakość dowodów wg GRADE: wysoka; rekomendacja: silna). • U pacjentów z NDRP w stopniu I-II po operacji, nie należy stosować adjuwantowej radioterapii (jakość dowodów wg GRADE: wysoka; rekomendacja: silna).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z miejscowo zaawansowanym operacyjnym NDRP rekomendowana jest operacja w połączeniu z adjuwantową chemioterapią \pm radioterapią lub neoadjuwantowa chemioterapia/chemioradioterapia.
SEOM 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z operacyjnym NDRP stopnia I-II powinni zostać poddani lobektomii lub anatomicznej resekcji płuca z wycięciem węzłów chłonnych śródpiersia. • U chorych z nieoperacyjnym guzem ≤ 5 cm i niezajętymi węzłami chłonnymi należy zastosować SART. • Chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny (4 cykle) zalecana jest w stopniu II, natomiast w stopniu I tylko w przypadku guza >4 cm. • U chorych po radykalnej resekcji guza stopnia I-II nie jest zalecana radioterapia pooperacyjna (PORT). • U chorych z NDRP stopnia III po operacji zalecana jest chemioterapia adjuwantowa \pm PORT. • U chorych z potencjalnie resekcyjnym NDRP stopnia III rekomendowana jest chemioterapia adjuwantowa po operacji lub chemioterapia/chemioradioterapia indukcyjna przed operacją.

Wytyczne PTOK 2022:

1. Jakość dowodów naukowych

I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором

chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych

(badania kohortowe bez doboru losowego)

III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej

B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej

C – Wskazania określane indywidualnie

Wytyczne ESMO 2021:

I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania, charakteryzującego się dobrą jakością metodologiczną (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy przeprowadzonej na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań bez heterogeniczności;

II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności;

III - Prospektywne badania kohortowe.

IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control studies).

V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

A - Mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja;

B - Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie rekomendowane;

C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub innych negatywnych aspektów (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie;

D- Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dotyczące niekorzystnych wyników, na ogół niezalecane.

E - Silne dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub za występowaniem działań niepożądanych, nigdy niezalecane.

Wytyczne NCCN 2023:

kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości, jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodów z niższego poziomu wiarygodności, jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodów z niższego poziomu wiarygodności, konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, ale duża rozbieżność opinii członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Wytyczne ASCO:

Jakość dowodów: wysoka, umiarkowana, niska, bardzo niska. Siła rekomendacji: mocna, słaba.

2.2 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, które jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym, populację docelową stanowią dorośli chorzy z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2019 (wkluczono dane za 2020 rok ze względu na gwałtowny spadek zachorowań prawdopodobnie związany z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 31. Oszacowania liczby chorych z rakiem płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2019	20 013	Dane KRN
2000	19 959	
2001	19 994	
2002	20 403	
2003	20 912	
2004	21 037	
2005	21 276	
2006	21 385	
2007	21 421	
2008	21 282	
2009	21 708	

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2010	21 318	
2011	21 356	
2012	22 386	
2013	21 967	
2014	22 480	
2015	22 560	
2016	23 007	
2017	22 070	
2018	21 924	
2019	22 691	
2020	22 942	Prognoza
2021	23 074	
2022	23 207	
2023	23 339	
2024	23 472	
2025	23 604	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 23 472 i 23 604.

Odsetki pacjentów na kolejnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie danych literaturowych (zweryfikowane przez ekspertów klinicznych) i opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chorych z operacyjnym rakiem płuca.

Zgodnie z licznymi doniesieniami, w tym Szczeklik 2022 i PTOK 2022, pacjenci z NDRP stanowią 80-85% wszystkich raków płuca, z czego ok. 20% stanowią pacjenci z rakiem resekcyjnym.

[Redacted text block]

Prognozowaną na lata 2024-2025 liczebność populacji docelowej wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 32. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.

Parametr	2024	2025
Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce (ICD 10: C34) w wieku ≥ 15 lat	23 472	23 604
Odsetek chorych z NDRP	82,5%	
Liczba dorosłych chorych z NDRP	19 364	19 474
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

** wg 7. edycji klasyfikacji TNM.

Prognozowaną liczebność chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia nivolumabem w analizowanym wskazaniu (potencjał rynku) oszacowano na [REDACTED] chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Szczegółowe dane dotyczące niwolumabu przedstawiono w poniższych rozdziałach.

██ w badaniu CheckMate 816, najczęściej stosowanym schematem chemioterapii w skojarzeniu z niwolumabem prawdopodobnie będzie cisplatyna + pemetreksed, w związku z czym dla tych substancji czynnych również przedstawiono charakterystykę.

3.1 Charakterystyka niwolumabu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) (ChPL Opdivo).

Tab. 33. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, 10 mg/ml Produkt Opdivo dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach*: <ul style="list-style-type: none">• 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/001;• 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/002;• 1 fiol. 24 ml, GTIN: 08027950800100, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/003;• 1 fiol. 12 ml, GTIN: -, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/004.
Grupa farmakoterapeutyczna i kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.
Substancja czynna	niwolumab
Wskazanie rejestracyjne dotyczące leczenia neoadjuwantowego operacyjnego NDRP	W leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa zgodnie z wydaniem 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC: każdy pacjent z guzem o wielkości ≥ 5 cm; każdy pacjent z chorobą typu N1 lub N2 (niezależnie od wielkości guza pierwotnego); pacjenci z wieloma guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w różnych

	<p>płatach po tej samej stronie; pacjenci z nowotworami naciekającymi struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekającymi opłucną trzewną, opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie śienne, śródpiersie, serce, wielkie pnie naczyniowe, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przetyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc, które sięgają obszaru wnęki lub obejmują całe płuco.</p>
Wnioskowane wskazanie	Zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (patrz wyżej).
Dawkowanie	<p>Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.</p> <p><u>Ocena ekspresji</u></p> <p>Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia niwolumabem na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 3 cykle.</p>
Sposób podawania	<p>Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 min. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm.</p> <p>Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p>Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).</p> <p>W czasie podawania w skojarzeniu z chemioterapią, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAB), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i</p>

	CTLA-4 skutkowałą przeciwnowotworowym.	synergistycznym działaniem
--	--	----------------------------

*wniosek refundacyjny dla nivolumabu obejmuje dwie dawki produktu Opdivo (1 fiolel. 4 ml i 1 fiolel. 10 ml) - patrz rozdz. 3.1.5.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Opdivo®.

Tab. 34. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1014/001-4.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie <i>EGFR</i> lub translokacje w genie <i>ALK</i>.</p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Leczenie neoadjuwantowe NDRP</u> OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i>, MPM)</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka</p>

	<p>nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p>Opdivo w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, cHL)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyńą.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck</i>, SCCHN)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka urotelialnego</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive urothelial carcinoma</i>, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. <i>colorectal cancer</i>, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H)</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i>, OSCC)</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p> <p>Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym</p>
--	---

	<p>lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przetyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej.</p> <p><u>Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przetyku</u></p> <p>Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego lub przetyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.</p>
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs)

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla nivolumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Przed rozpoczęciem leczenia nivolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa.

Wyniki zebrane dla nivolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1268), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 12,1 miesiąca do 20 miesięcy z powodu gruczołakoraka żołądka, GEJ lub gruczołakoraka przetyku, lub OSCC, lub po 3 cyklach leczenia w przypadku operacyjnego NDRP wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (51%), neuropatia obwodowa (39%), uczucie zmęczenia (39%), biegunka (33%), zmniejszenie łaknienia (33%), zaparcie (31%), wymioty (27%), zapalenie jamy ustnej (22%), ból brzucha (21%), wysypka (18%), gorączka

(17%), bóle mięśniowo-szkieletowe (16%), kaszel (13%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (12%) i hipoalbuminemia (11%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-5. wynosiła 71% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z odsetkiem 1,2% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,44 miesiąca (95% CI: 5,95; 6,80) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,34 miesiąca (95% CI: 4,04; 4,70) dla chemioterapii z powodu gruczolakoraka żołądka, GEJ lub gruczolakoraka przetyku, lub OSCC. W przypadku operacyjnego NDRP dziewięćdziesiąt trzy procent (93%) pacjentów przyjęło 3 cykle niwolumabu z skojarzeniem z chemioterapią.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) (n = 2094), niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią (n = 1268) oraz niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem (n = 320). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 35. Działanie niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	neutropenia ^b , niedokrwistość ^{b,i} , leukopenia ^b , limfocytopenia ^b , małopłytkowość ^b
Często	gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	nadwrażliwość, reakcja związana z wlewem dożylnym
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy, zapalenie tarczycy, niedoczynność przysadki, cukrzyca
Rzadko	zapalenie przysadki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hipoalbuminemia, hiperglikemia ^b , hipoglikemia ^b
Często	hipofosfatemia
Rzadko	zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	neuropatia obwodowa
Często	parestezja, zawroty głowy, ból głowy

Częstość	Działania niepożądane
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu
Zaburzenia oka	
Często	suche oko, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia serca	
Często	tachykardia, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	zakrzepica ^{a,j} , nadciśnienie, zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel
Często	zapalenie płuc ^a , duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka ^a , zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^c
Często	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, świąd, hiperpigmentacja skóry, łysienie, sucha skóra, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^e
Często	ból stawów, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek ^a
Niezbyt często	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Rzadko	zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)
Często	złe samopoczucie
Badania diagnostyczne^b	
Bardzo często	hipokalcemia ^b , zwiększenie aktywności aminotransferaz ^b , hiponatremia ^b , zwiększenie aktywności amylazy ^b , hipomagnezemia ^b , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^b , hipokaliemia ^b , zwiększenie stężenia kreatyniny ^b , zwiększenie aktywności lipazy ^b , hiperkaliemia ^b , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ^b
Często	hipernatremia ^b , hiperkalcemia ^b , hipermagnezemia ^b

Przedstawione w powyższej tabeli częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi stosowanemu w skojarzeniu z chemioterapią, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu.

^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

^b Częstości w wynikach badań laboratoryjnych odzwierciedlają odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych” poniżej.

^c Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową, wysypkę guzkową i pemfigoid.

^d Zgłoszone także z badań nieujętych w zbiorczej analizie danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program.

^e Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

^f Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu.

^g Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

^h Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.

ⁱ Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.

^j Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było zasadniczo konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. W tabeli poniżej przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, które doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia. Ponadto, przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę).

Tab. 36. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów u pacjentów stosujących niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią.

Działania niepożądane	Odsetek chorych, %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	
Zapalenie płuc	2,1
Zapalenie jelita grubego	2,1
Zapalenie wątroby	1,0
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	3,0

Działania niepożądane	Odsetek chorych, %
Endokrynopatie	0,5
Skóra	1,1
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	2,3
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów^{a, b}	
Zapalenie płuc	59
Zapalenie jelita grubego	8
Zapalenie wątroby	8
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	9
Endokrynopatie	5
Skóra	6
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	23

^a w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę;

^b częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 4,8% (61/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,4% (31/1268); 1,0% (13/1268) i 0,2% (3/1268) pacjentów. U dwóch pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 24,1 tygodnia (zakres: 1,6-96,9). Zaburzenia ustąpiły u 42 pacjentów (68,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,4 tygodnia (zakres: 0,3+-121,3+).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 26,4% (335/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 8,2% (104/1268); 3,5% (45/1268) i 0,5% (6/1268) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,3 tygodnia (zakres: 0,1-93,6). Zaburzenia ustąpiły u 293 pacjentów (88,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,4 tygodnia (zakres: 0,1-117,6+).

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 20% (253/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 6,2% (78/1268), 2,9% (37/1268) i < 0,1% (1/1268) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,0 tygodnia (zakres: 0,1-84,1). Zaburzenia ustąpiły u 202 pacjentów (81,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,4 tygodnia (zakres: 0,4-150,6+).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 8,8% (112/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,3% (42/1268); 1,0% (13/1268) i 0,2% (2/1268) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich

wystąpienia wynosiła 9,6 tygodnia (zakres: 0,7-60,7). Zaburzenia ustąpiły u 72 pacjentów (64,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1-191,1+).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 10,8% (137/1268). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. stwierdzono u 4,8% (61/1268). Zapalenie przysadki stopnia 3. wystąpiło u < 0,1% (1/1268) pacjentów. Niedoczynność przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,2% (3/1268) i 0,2% (3/1268) pacjentów. Niewydolność nadnerczy stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (8/1268), 0,2% (2/1268) i < 0,1% (1/1268) pacjentów. Odnotowano cukrzycę, w tym cukrzycę typu 1. i piorunującą cukrzycę typu 1. (2 przypadki stopnia 2., 2 przypadki stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.) oraz cukrzycową kwasicę ketonową (1 przypadek stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 13,0 tygodnia (zakres: 2,0-124,3). Zaburzenia ustąpiły u 63 pacjentów (40,9%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 221,6+ tygodnia.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania wysypki wynosiła 24,1% (306/1268). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,4% (81/1268) i 2,4% (31/1268) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,6 tygodnia (zakres: 0,1-97,4). Zaburzenia ustąpiły u 205 pacjentów (67,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 13,6 tygodnia (zakres: 0,1-188,1+).

Reakcje na wlew

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 9,8% (124/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,7% (72/1268); 1,4% (18/1268) i 0,2% (3/1268) pacjentów.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 14,5% niedokrwistości; 5,4% małopłytkowości; 10,7% leukopenii; 14,0% limfocytopenii; 25,7% neutropenii; 2,4% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 3,6% zwiększenie aktywności AspAT; 2,7% zwiększenie aktywności AlAT; 1,9% zwiększenie stężenia bilirubiny; 1,2% zwiększenie stężenia kreatyniny; 4,6% zwiększenie aktywności amylazy; 5,6% zwiększenie aktywności lipazy; 0,5% hipernatremii; 7,8% hiponatremii; 1,6% hiperkalemii; 6,4% hipokalemii; 0,9% hiperkalcemii; 1,8% hipokalcemii; 1,7% hipomagnezemii; 3,4% hiperglikemii i 0,6% hipoglikemii.

Immunogenność

Jednoczesne podawanie niwolumabu z chemioterapią nie miało wpływu immunogenność niwolumabu. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 7,5% stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, w tym 0,5% przeciwciał neutralizujących.

3.1.5 Status refundacyjny w Polsce

Leczenie niwolumabem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych).

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ):

- w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu drugiej albo trzeciej albo czwartej albo piątej linii zaawansowanego raka jelita grubego (program lekowy B.4);
- w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny w leczeniu pierwszej linii raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego NDRP z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ lub w monoterapii w leczeniu kolejnej linii chorych na NDRP (wszystkie typy; dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) międzybłoniaka opłucnej (program lekowy B.6);
- w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną w stadium zaawansowanym po uprzednim usunięciu guza pierwotnego lub odstąpieniu od nefrektomii potwierdzonym na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego, bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki (tj. 1. linia leczenia) lub w monoterapii u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 2. linia leczenia) lub w monoterapii po udokumentowanym niepowodzeniu dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 3. linia leczenia) (program lekowy B.10);
- w monoterapii w leczeniu histologicznie potwierdzonego płaskonabłonkowego nowotworu jamy ustnej, gardła lub krtani z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w tym stosowaną w skojarzeniu z lekami anti-EGFR) oraz udokumentowanym nawrotem (miejscowym lub węzłowym) lub uogólnieniem (przerzuty) stwierdzonym w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny (w tym stosowanych w skojarzeniu z lekami anti-EGFR) (program lekowy B.52);
- rak przetyku i połączenia żołądkowo-przetykowego (program lekowy B.58):
 - w leczeniu adjuwantowym w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przetyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przetykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej;
 - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym

- nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (I linia leczenia);
- o w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego, zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku, u dorosłych chorych, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia);
- o w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie - według schematu CAPOX lub FOLFOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem przełyku z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia);
- rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (program lekowy B.58):
 - o leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie - według schematu CAPOX lub FOLFOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia);
- czerniaka skóry lub błon śluzowych (program lekowy B.59):
 - o w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz
 - bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry,
 - albo z nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniem systemowym stosowanym w zaawansowanym stadium czerniaka lub brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
 - o w monoterapii w leczeniu histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz (leczenie uzupełniające); u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego);
 - o pacjentów uprzednio leczonych niwolumabem lub terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem, lub terapią niwolumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka, w ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii;

- w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT) oraz po leczeniu brentuksymabem vedotin albo nawrót lub oporność po wcześniejszym leczeniu brentuksymabem vedotin, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia (program lekowy B.77).

3.1.5.1 Warunki refundacji dla nivolumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania nivolumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze środków publicznych w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu¹ u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań w ramach istniejącego programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD 10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD 10: C45) w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, Nivolumab w katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Tab. 37. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Opdivo, 10 mg/ml: [REDACTED] • [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	bezpłatny
Poziom odpłatności	0,00 PLN
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1144.0 Nivolumab.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Tab. 38. Treść proponowanego programu lekowego.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie neoadjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu ¹ u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
Określenie czasu leczenia	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted text]</p>

	[REDACTED]
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	[REDACTED]
Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	[REDACTED]

	[REDACTED]
Monitorowanie programu	[REDACTED]

3.1.5.2 Ponowne zastosowanie niwolumabu w kolejnych liniach leczenia

Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego programu lekowego B.6. zastosowanie immunoterapii w kolejnej linii leczenia NDRP jest możliwe wyłącznie u chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia (Obwieszczenie MZ). Powyższy zapis wyklucza możliwość zastosowania immunoterapii w leczeniu przerzutowego NDRP w przypadku jakiegokolwiek wcześniejszego stosowania tego typu terapii, także w leczeniu neoadjuwantowym. Stosowanie immunoterapii w leczeniu okołoperacyjnym NDRP jest stosunkowo nowym obszarem badań i brakuje opublikowanych dowodów wysokiej jakości oceniających wpływ ponownego zastosowania immunoterapii na późniejszych etapach leczenia.

Badanie CheckMate 816, oceniające stosowanie niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym NDRP cały czas jest w toku, u wielu uczestników jeszcze nie wystąpiła progresja, w związku z czym nie ma możliwości zbadania u nich skuteczności ponownego zastosowania immunoterapii. [REDACTED]

Badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania immunoterapii przed operacją, a następnie w leczeniu przerzutowego NDRP już rozpoczęto, jednak mając na uwadze niedawną rejestrację niwolumabu przez EMA oraz procesy refundacyjne będące dopiero w toku, jak również stosunkowo długi czas do wystąpienia progresji choroby, pierwsze publikacje pojawią się dopiero za jakiś czas.

Zgodnie z zapisami brytyjskiego *National Cancers Drug Fund* z 14 marca 2023 roku w przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła progresja w trakcie terapii neoadjuwantowej niwolumabem i nie przeprowadzono operacji, możliwe było ponowne zastosowanie immunoterapii w ciągu 6 mies. po zakończeniu leczenia niwolumabem. Ponadto, u chorych z NDRP stopnia III, u których nie wystąpiła progresja w trakcie terapii niwolumabem i nie przeprowadzono operacji, możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą chemioradioterapii, a następnie terapii konsolidującej z wykorzystaniem durwalumabu (NCDF 2023).

Wnioskujący o refundację w Kanadzie stoją jasno na stanowisku, że czas trwania terapii neoNIVO-CT składającej się z zaledwie 3 cykli jest zdecydowanie zbyt krótki, by móc wnioskować o skuteczności terapii i zabierać chorym możliwość dalszego leczenia za pomocą immunoterapii. W szczególności dotyczy to chorych leczonych neoNIVO-CT, u których z różnych względów nie dojdzie do operacji - pacjenci Ci powinni w kolejnym kroku być leczeni za pomocą chemioradioterapii jednoczasowej, a następnie terapii konsolidującej z udziałem durwalumabu. Stąd też ograniczenia zakazujące ponownego zastosowania immunoterapii w ogóle, po 12 mies., a nawet 6 mies., pozbawiają pacjentów leczenia zgodnego z aktualną wiedzą medyczną, a decyzja o ponownym zastosowaniu immunoterapii powinna należeć do lekarzy prowadzących danego pacjenta, zależeć od stanu pacjenta i nie powinna być w żaden sposób ograniczona zapisami programu lekowego (CADTH 2023a).

Choć czas wystąpienia progresji (np. po 6 mies. lub 12 mies. od zakończenia leczenia) zezwalający na ponowne zastosowanie immunoterapii jest przyjmowany dość arbitralnie, to dobrze oddaje ideę, w której podstawę leży założenie, że guz po dokonanej terapii selekcji klonalnej, odbudowujący się po dłuższym czasie od przerwania jakiejś interwencji zbudowany jest, w znacznej części z komórek, które uprzedniego leczenia „nie pamiętają”, a zatem są potencjalnie wrażliwe na leki o podobnym mechanizmie działania (np. w programie lekowym dotyczącym terapii systemowej czerniaka funkcjonuje zapis mówiący o możliwości zawieszenia terapii na 6 mies. - program lekowy B.59).

W innych wskazaniach, np. raku piersi lub czerniaku, z powodzeniem stosowana jest immunoterapia przed operacją, a następnie po operacji (odpowiednio programy lekowe B.9 i B.59). Podobnie, w NDRP prowadzone są badania dla niwolumabu (CheckMate 77T), pembrolizumabu (KEYNOTE 671), atezolizumabu (IMPOWER 030) i durwalumabu (AEGEAN), w których leki te stosowane są przed operacją, a następnie po operacji. Wstępne wyniki tych badań wskazują na skuteczność takiego postępowania, dodatkowo w przypadku niwolumabu już dawno opublikowano wyniki wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku przed i po operacji (badania NADIM i NADIM II), tym bardziej nie powinno być przeszkód

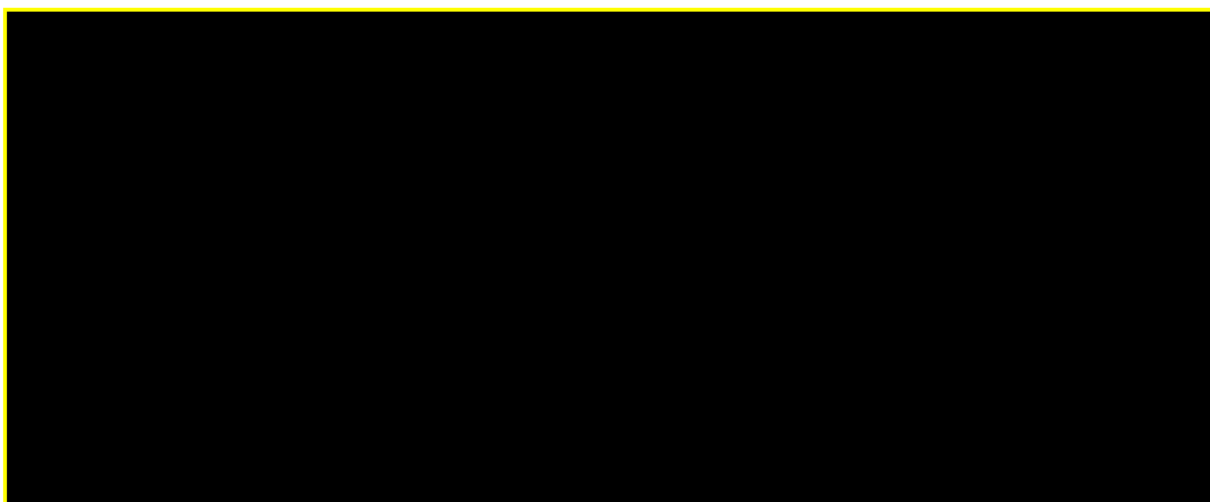
dla ponownego zastosowania immunoterapii na dalszych etapach leczenia, tj. w przerzutowym NDRP.

Więcej danych dostępnych jest dla przerzutowego NDRP, gdzie stosowanie immunoterapii jest dostępne od wielu lat.

W badaniu Levra 2020 spośród 10 452 pacjentów, którzy zastosowali co najmniej 1 dawkę niwolumabu, po przerwie w leczeniu trwającej ≥ 6 tygodni lub po jednym rzucie chemioterapii, 1 499 pacjentom ponownie podano niwolumab i 18 pacjentom - pembrolizumab. U chorych z przerwą w leczeniu kolejną linię immunoterapii podano po ok. 9 tygodniach i trwała ona ok. 4 miesiące. U chorych, u których zastosowano w międzyczasie chemioterapię, kolejną linię immunoterapii podano po ok. 11 mies. i trwała ona ok. 3 mies. Skuteczność immunoterapii uzyskana w 1 rzucie leczenia niwolumabem jest utrzymywana w czasie ponownego stosowania immunoterapii w kolejnej linii, a lepsze wyniki były uzyskiwane u pacjentów z dłuższym czasem trwania terapii początkowej niwolumabem.

Na skuteczność ponownego zastosowania immunoterapii wskazują również wyniki badania Spira 2021 przeprowadzonego w USA. Badana populacja objęła 490 pacjentów: 30% (n=149) otrzymało leczenie 2L oparte ponownie na IO, podczas gdy 70% (n=341) otrzymało terapię 2L bez IO. Trzy najczęstsze terapie inne niż IO stosowane w 2L obejmowały chemioterapię (n=253), chemioterapię + terapię celowaną (n=53) i terapię celowaną (n=35). Mediana przeżycia całkowitego (OS) od rozpoczęcia leczenia 2L wyniosła 18,4 (95% CI: 11,5; 28,1) i 10,6 (95% CI: 9,1; 13,0) miesięcy, odpowiednio dla leczenia opartego na IO i bez IO (p=0,02). Czas trwania terapii 1L był podobny w obu kohortach (mediana 3,3 miesiąca dla IO i 3,7 miesiąca dla non-IO; p=0,54). Jednak chorzy, u których ponownie zastosowano terapię oparte na lekach immunokompetentnych, mieli znacząco dłuższy czas trwania leczenia w 2L (mediana 4,5 vs. 2,5 miesiąca; p<0,01).

Ryc. 32. Przeżycie całkowite i czas trwania leczenia w przypadku ponownego zastosowania immunoterapii w 2 linii leczenia przerzutowego NDRP (Spira 2021).



W badaniu Bains 2022 mediany OS i PFS po ponownym zastosowaniu immunoterapii były zbliżone do wyników osiąganych w przypadku zastosowania innych terapii stosowanych po wystąpieniu progresji. W badaniu Fujisaki 2021 mediana OS była istotnie dłuższa u pacjentów ponownie leczonych immunoterapią po wyleczeniu działań niepożądanych o podłożu

immunologicznym, które były przyczyną przerwania leczenia, niż u pacjentów, u których nie wznowiono leczenia immunoterapią. Zgodnie z wnioskami autorów badania Gobbini 2020 ponowne zastosowanie leków immunokompetentnych może stanowić opcję terapeutyczną u wybranych chorych na NDRP, zwłaszcza u tych, którzy przegrali pierwsze leczenie z powodu działań niepożądanych czy innych decyzji klinicznych, u których udało utrzymać się dłuższy okres wolny od leczenia IO oraz u tych w dobrym stanie sprawności wg ECOG podczas ponownego włączenia leku immunokompetentnego. Ponadto, wnioski z badania Sternschuss 2020 wskazują, że ipilimumab może wzmacniać i przywracać odpowiedź immunologiczną u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy wcześniej doświadczyli progresji podczas leczenia pojedynczym lekiem immunokompetentnym z grupy anty-PD-1/anty PD-L1.

Brak możliwości stosowania immunoterapii na dalszych etapach leczenia może wywoływać dylematy u lekarzy i pacjentów dotyczące najbardziej odpowiedniego czasu do wdrożenia terapii immunoterapeutycznej - niektórzy mogą chcieć zrezygnować z immunoterapii na początku leczenia, zostawiając sobie tę opcję na wypadek wystąpienia progresji choroby, tym samym zwiększając szansę na jej wystąpienie.

Mając na uwadze niewielką ekspozycję na lek (tylko 3 cykle), podanie niwolumabu na bardzo wczesnym etapie (przed operacją), rekomendacje agencji HTA i organów odpowiedzialnych za refundację leków, jak również opinie ekspertów i wyniki badań wskazujące na skuteczność ponownego zastosowania immunoterapii wydaje się, że aktualne zapisy programu lekowego powinny ulec zmianie.

3.1.5.3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Nivolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).



[Redacted header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Mając na uwadze nowelizację ustaw z dnia 17 sierpnia 2023 r., która będzie obowiązywała od 1 listopada 2023 r. (Nowelizacja ustaw 2023), dodatkowo zostaną przeprowadzone oszacowania, zgodnie z którymi wszystkie koszty zakupu leków przeliczono z zastosowaniem marży hurtowej na poziomie 6%.

3.1.5.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Niwolumab wielokrotnie był przedmiotem oceny AOTMiT, w tym w leczeniu raka płuca, jednak nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT w leczeniu operacyjnego NDRP.

Niwolumab (Opdivo®) był wcześniej oceniany w następujących wskazaniach dotyczących leczenia raka płuca i międzybłoniaka opłucnej:

- przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca - I linia leczenia;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii - II linia;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii - II linia leczenia;
- nieoperacyjny międzybłoniak opłucnej.

W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych niwolumabu (Opdivo®) był oceniany w następujących wskazaniach:

- rak płuc: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) - leczenie podtrzymujące; rak drobnokomórkowy płuca prawego w IV stopniu zaawansowania;
- międzybłoniak opłucnej.

W Tab. 41 przedstawiono wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu operacyjnego NDRP, przy czym należy podkreślić, że odnalezione zlecenia dotyczyły terapii adjuwantowej podawanej po resekcji chirurgicznej, a nie terapii przedoperacyjnej.

W Tab. 42 przedstawiono wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące niwolumabu stosowanego w leczeniu raka płuca i międzybłoniaka opłucnej.

Tab. 41. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 r. Rekomendacja nr 39/2023 z dnia 7 kwietnia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml, kod GTIN: 07613326025546, • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 05902768001167, <p>w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanzacji ALK, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia lepszej efektywności kosztowej terapii. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546; • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167 <p>we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem [dane poufne].</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2022 z dnia 9 maja 2022 r. Rekomendacja nr 42/2022 z dnia 10 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tagrisso (osimertinibum), tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012065; • Tagrisso (osimertinibum), tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012058; <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012065; • Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012058

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>płuca (ICD-10 C34)", w ramach istniejącej grupy limitowej (1169.0, Ozymertynib) i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości [...]:</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Tagrisso (ozymertynib), konieczne jest [...]. <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> wnioskowane wskazanie jest szersze od wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Tagrisso. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, produkt leczniczy Tagrisso miałby być stosowany we wskazaniu off-label w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC. <p>Wnioskodawca uzasadnia, że część pacjentów z nowotworem w stadium IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. W świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należy doprecyzować w programie kryterium zaawansowania IB-IIIB.</p>	<p>w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)", pod warunkiem: [...].</p>

[...] dane zaczernione.

Tab. 42. Stanowiska AOTMiT dla niwolumabu w leczeniu raka płuca i międzybłoniaka płucnej.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RP nr 65/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501, 	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2022 z dnia 22 lipca 2022 roku</p>	<p>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0 Niwolumab i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność obniżenia ceny leku Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu do poziomu, który umożliwi [...]. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego.</p>	<p>(ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)” pod warunkiem [...] oraz dostosowania kryteriów w opisie programu lekowego.</p>
<p>Stanowisko RP nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2021 z dnia 11 maja 2021 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo (nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest skuteczność kliniczna proponowanej interwencji. Niezbędne jednak jest obniżenie kosztów terapii. Rada uznaje, że zaproponowane w schemacie leki dostępne powinny być w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawane bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający. Konieczne jest opracowanie kompleksowej analizy dostępu do terapii onkologicznej u pacjentów z rakiem płuca, w różnych stopniach zaawansowania, z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia, pozwalającej optymalnie zaplanować priorytety wdrażania poszczególnych form terapii.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (Nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wykazano przewagę wnioskowanej terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią w porównaniu z chemioterapią, niemniej wzięto jednocześnie pod uwagę, iż badanie CheckMate-9LA, randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównano niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią (NIWO + IPI + CTH) vs stosowane obecnie schematy chemioterapii (CTH), charakteryzuje się brakiem zaślepienia i jest aktualnie prowadzone, a dostępne dane nie przedstawiają ostatecznych wyników. Ponadto, analizowana technologia wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia części zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do analizowanego wskazania, należy również zwrócić uwagę na dostępność innych refundowanych opcji leczenia, m.in.: przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab. Na podstawie wyników badań zawartych w</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>analizie klinicznej nie wykazano istotnych różnic dla terapii NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w stosunku do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Mając na względzie istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii. Jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco względem proponowanych, musiałyby ulec zmianie warunki finansowe.</p>
<p>Stanowisko RP nr 33/2017 i 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, obserwowano nieco dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych, potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy proponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niwolumabem niedrobnokomórkowego raka płuca, o typie innym niż płaskonabłonkowy, jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka nie zapewnia efektywności</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki analizy wykazały, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu, nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Należy przy tym mieć na uwadze, że przedziały ufności dla ww. punktów końcowych nachodzą na siebie co mogłoby sugerować brak różnic istotnych klinicznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Brak jest dowodów na istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany dla przeżycia całkowitego. W ramach analizy uzyskano wyniki, które wskazują, że chorobę stabilną raportowano istotnie rzadziej w grupie niwolumabu a progresja występowała istotnie częściej w grupie wnioskowanej technologii, co sugerowałoby gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorem w zakresie tych punktów końcowych. Natomiast w zakresie obiektywnych odpowiedzi ich odsetek jest istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu. Ponadto, analiza kliniczna charakteryzowała się pewnymi ograniczeniami obniżającymi</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.	jej wiarygodność. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna również cechuje się pewnymi ograniczeniami. RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.
<p>Stanowisko RP nr 63/2016 i 65/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2016 z dnia 13 kwietnia 2017 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej obserwowano istotnie dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: W ramach analizy skuteczności, wykazano, że stosowanie niwolumabu może wydłużyć przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 41% po okresie 12-miesięcznej obserwacji. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia analizy wynikające z oparcia wnioskowania o 1 RCT bez zaślepienia oraz brak wiarygodnych publikacji dla badań z dłuższym okresem obserwacji. Należy także wskazać że utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości niwolumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na brak porównania dla tego punktu końcowego. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniający, jak i nie, instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się pewnymi ograniczeniami. RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację. Instrument nie</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	refundowane w żadnym z krajów o podobnym poziomie PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.	zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.
Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2020 z dnia 19 października 2020 roku Opinia nr 133/2020 z dnia 19 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) - leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34).	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
Opinia Rady Przejrzystości nr 283/2020 z dnia 19 października 2020 roku Opinia nr 140/2020 z dnia 30 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml (10 ml) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45.0).	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

3.2 Charakterystyka cisplatyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Lecznicznych (Rejestr PL) dla produktu Cisplatin-Ebewe® (Cisplatin-Ebewe ChPL).²

Tab. 43. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 0,5 mg/ml Produkt Cisplatin-Ebewe dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: <u>1 mg/ml</u> <ul style="list-style-type: none">• 1 fiol. 10 ml, 05909990958481;• 1 fiol. 20 ml, 05909990958498,• 1 fiol. 50 ml, 05909990958504;• 1 fiol. 100 ml, 05909990958535; <u>0,5 mg/ml</u> <ul style="list-style-type: none">• 1 fiol. 20 ml, 05909990180813;• 1 fiol. 50 ml, 05909990180820;• 1 fiol. 100 ml, 05909990180837.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01
Substancja czynna	cisplatyna
Wskazania	Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe przeznaczony jest do stosowania w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne). Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy.
Dawkowanie	Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii wielolekowej. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii wielolekowej, jej dawkę należy zmniejszyć. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi co najmniej 20 mg/m ² pc., co 3 do 4 tygodni.
Droga podania	Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.

² Według Raportu refundacyjnego za styczeń-lipiec 2023 r. kwota refundacji produktów Cisplatin-Ebewe była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną cisplatyna (największy udział w ramach grupy limitowej).

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna (II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy niciami DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.</p> <p>Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.</p> <p>Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.</p> <p>Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.</p>
--	---

3.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cisplatyny.

Tab. 44. Status rejestracyjny cisplatyny

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.1994 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.01.2013 r.</p> <p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/1808.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe przeznaczony jest do stosowania w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne).</p> <p>Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy.</p>
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

3.2.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego.
- Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

- Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych.
- Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie.

3.2.1.3 Przedawkowanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do nieumyślnego przedawkowania.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może spowodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, działanie toksyczne na oczy (w tym odwarstwienie siatkówki), znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, oporne na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenie nerwów. Przedawkowanie może zakończyć się zgonem.

Przedawkowanie leku może spowodować nasilenie opisanych wyżej działań toksycznych. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna zastosowane bezpośrednio po przedawkowaniu mogą przyczynić się do zmniejszenia toksyczności cisplatyny.

Przedawkowanie cisplatyny (>200 mg/m² pc.) może wywierać bezpośredni wpływ na ośrodek oddechowy w wyniku przenikania cisplatyny przez barierę krew-mózg, co z kolei może spowodować zaburzenia oddychania prowadzące do zgonu oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

Nie ma specyficznej odtrutki w przypadku przedawkowania cisplatyny. Hemodializa, nawet rozpoczęta w 4 godziny od przedawkowania, ma niewielki wpływ na usunięcie cisplatyny z organizmu ze względu na jej silne i szybkie wiązanie z białkami.

W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

3.2.1.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki.

Najczęściej ($>10\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek i dróg moczowych (niewydolność nerek, hiperurykemia) oraz gorączka.

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Niżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 45. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Posocznica
Częstość nieznana	Zakażenia (powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
Częstość nieznana	Dodatni odczyn Coombsa, niedokrwistość hemolityczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Rzadko	Ostra białaczka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje rzekomoanafilaktyczne (tj. obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie tętnicze)
Rzadko	Immunosupresja
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiponatremia
Niezbyt często	Hipomagnezemia
Rzadko	Hipercholesterolemia
Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia żelaza we krwi
Częstość nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii)
Częstość nieznana	Incydent mózgowo-naczyniowy, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, brak odczuwania smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana	Niewyraźne widzenie, nabyta ślepotą barw, ślepotą korową, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki, zaburzenia poruszania oczami
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Ototoksyczność
Częstość nieznana	Szum w uszach, głuchota, zaburzenia przedsionkowe z zawrotami głowy

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia serca	
Często	Zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia)
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko	Zatrzymanie czynności serca
Częstość nieznana	Zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa
Częstość nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa (z zespołem hemolityczno-mocznicowym), choroba Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Metaliczny osad na dziąsłach
Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka, ból żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	Zatorowość płucna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, kwasu moczowego i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny), zaburzenia kanalikowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Częstość nieznana	Astenia, złe samopoczucie, wynacznienie w miejscu podania (z miejscowym uszkodzeniem tkanek miękkich, w tym z zapaleniem tkanki łącznej, zwłóknieniem i martwicą, bólem, obrzękiem i rumieniem)

3.3 Charakterystyka pemetreksedu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pemetreksedu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu

Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) (ChPL Pemetrexed Accord).³

Tab. 46. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - pemetreksed.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	<p>Pemetrexed Accord®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 500 mg, 1000 mg</p> <p>Produkt Pemetrexed Accord dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach:</p> <p><u>100 mg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol., 05055565724613, Rpz, nrEU: EU/1/15/1071/001; <p><u>500 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol., 05055565724620, Rpz, nrEU: EU/1/15/1071/002; <p><u>1000 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol., 05055565724736, Rpz, nrEU: EU/1/15/1071/003.
Kod ATC i nazwa grupy	Cytostatyki, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04.
Substancja czynna	pemetreksed
Wskazanie dotyczące międzybłoniaka opłucnej	Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczona do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.
Dawkowanie	<p>Produkt Pemetrexed Accord można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p><u>Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Pemetrexed Accord wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).</p> <p>Szczegółowe dane dotyczące premedykacji, kontroli stanu pacjenta, modyfikacji dawki oraz stosowania w szczególnych grupach pacjentów zostały przedstawione w ChPL.</p>
Droga podania	Produkt leczniczy Pemetrexed Accord należy podawać dożylnie. Produkt Pemetrexed Accord należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

³ Według Raportu refundacyjnego za styczeń-lipiec 2023 r. kwota refundacji produktów Pemetrexed Accord była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną pemetreksed (największy udział w ramach grupy limitowej).

<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliniany niezbędne dla podziału komórek.</p> <p>W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliniany uczestniczących w biosyntezie <i>de novo</i> nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folinianów i białka błonowego wiążącego foliniany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.</p>
---	--

3.3.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny pemetreksedu.

Tab. 47. Status rejestracyjny pemetreksedu.

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 stycznia 2016 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 października 2020 r.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1071/001-3.</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej</u></p> <p>Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczona do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p>Pemetrexed Accord w monoterapii jest wskazana do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny</p>

	Pemetrexed Accord w monoterapii jest wskazana do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

bd - brak danych

3.3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Kobiety karmiące piersią.
- Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.

3.3.1.3 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, o jakich donoszono, obejmują: neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to: mielosupresja, objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie leku należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia lub kwasu foliowego.

3.3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i martwica rozplywna naskórka.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono niepożądane działania niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego obserwowane podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną, w głównych badaniach rejestracyjnych (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN i PARAMOUNT) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Niepożądane działania leku wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania określono w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

Tab. 48. Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni niezależnie od związku przyczynowo - skutkowego, obserwowanych w głównych badaniach rejestracyjnych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie* Zapalenie gardła	Sepsa**			Zapalenie skóry i tkanki podskórnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Gorączka neutropeniczna Zmniejszenie liczby płytek krwi	Pancytopenia	Niedokrwistość hemolityczna o podłożu immunologicznym		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie				
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku Neuropatia nerwów ruchowych Neuropatia nerwów czuciowych Zawroty głowy	Incydent naczyniowo-mózgowy Udar niedokrwienny Krwotok wewnątrzczaszkowy			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oczu Wzmoczone łzawienie Suche zapalenie rogówki i spojówki Obrzęk powiek				

Klasyfikacja układów narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
		Choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej				
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca	Dusznicą bolesną Zawał mięśnia sercowego Choroba niedokrwienna serca Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			Niedokrwienie obwodowe***			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna Śródmiąższowe zapalenie płuc**,^			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej Jadłowstręt Wymioty Biegunka Nudności	Niestrawność Zaparcie Ból brzucha	Krwotok z odbytnicy Krwotok z przewodu pokarmowego Perforacja jelit Zapalenie błony śluzowej przetyku Zapalenie okrężnicy^^			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej		Zapalenie wątroby		

Klasyfikacja układów narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Łuszczenie skóry	Hiperpigmentacja Świąd Rumień wielopostaciowy Łysienie Pokrzywka		Rumień	Zespół Stevensa-Johnsona** Toksyczna martwica rozplywna naskórka** Pemfigoid Pęcherzowe zapalenie skóry Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka Obrzęk rumieniowy^^^ Rzekome zapalenie tkanki podskórnej Zapalenie skóry Wyprysk Świerzbączka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia	Niewydolność nerek Zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej				Nefrogenna moczwka prosta Martwica cewek nerkowych

Klasyfikacja układów narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	kreatyniny we krwi ^{^^}					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Gorączka Ból Obrzęk Ból w klatce piersiowej Zapalenie błon śluzowych				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Popromienne zapalenie przetyku Popromienne zapalenie płuc	Nawroty objawów popromiennych		

*z towarzyszącą neutropenią i bez neutropenii; **śmiertelne w niektórych przypadkach; ***czasami prowadzące do martwicy kończyny; ^z niewydolnością oddechową; ^^obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną; ^^^głównie kończyn dolnych.

3.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 28.09.2023 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

22 marca 2023 roku niwolumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), natomiast 30 marca 2023 r. - od *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) - w obu rekomendacjach wskazanie refundacyjne jest zgodne z populacją objętą badaniem CheckMate 816, tj. operacyjny NDRP (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów chłonnych) u dorosłych (NICE NIVO 2023 i CADTH 2023b). Ponadto, 7 września 2023 r. HAS wydał pozytywną rekomendację dotyczącą wczesnego dostępu do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów bez mutacji w genach *EGFR* i *ALK*, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ (HAS 2023).

Tab. 49. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do	NICE rekomenduje niwolumab w analizowanym wskazaniu - wyniki metaanaliz wskazują, że jest to bardziej skuteczna opcja terapeutyczna w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej, a

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	węzłów chłonnych) NDRP u dorosłych.	wyniki analizy ekonomicznej mieszczą się w zakresie akceptowanym przez NICE.
SMC 2022	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów chłonnych) NDRP u dorosłych.	Ocena w toku.
AWMSG 2022	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP we wczesnym stadium zaawansowania (stopień IB-IIIa).	Nie oceniano ze względu na rekomendację NICE.
NCPE 2022	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.	Ocena w toku.
HAS 2022	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów bez mutacji w genach <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> , u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.	Rekomendacja pozytywna dotycząca zezwolenia na wcześniejszy dostęp.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA 2022	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG 2022	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2022	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów chłonnych) NDRP u dorosłych.	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny w populacji pacjentów bez przerzutów odległych, z dobrym stopniem sprawności, bez mutacji w genach <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> z typem innym niż wielkomórkowy rak neuroendokryny.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.5 Refundowane technologie medyczne

W Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii we wskazaniu: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne:

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

W ramach programu lekowego B.6. u chorych z NDRP w stadium IB-III finansowany jest ozymertynib - dotyczy leczenia uzupełniającego u chorych z mutacją w genie *EGFR* po radykalnym leczeniu chirurgicznym. Pozostałe technologie dostępne w ramach programu lekowego B.6 finansowane są u chorych z zaawansowanym NDRP:

- u chorych z mutacją w genie *EGFR*:
 - I linia: afatynib, ozymertynib;
 - \geq II linia: ozymertynib;
- u chorych z rearanżacją w genie *ALK* lub *ROS1*:

- \geq I linia: kryzotynib (rearanżacja genów *ALK* lub *ROS1*; chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii),
- \geq I linia: alektynib, cerytynib, brygatynib (rearanżacja genu *ALK*; chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem),
- \geq I linia: lorlatynib (rearanżacja genu *ALK*) (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji),
- \geq I linia: entrektyynib (rearanżacją genu *ROS1*; chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii);
- u chorych z mutacją G12C w genie *KRAS*:
 - \geq II linia: sotorasib po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny);
- u chorych bez mutacji w genach *EGFR*, *ALK*, *ROS1* lub *KRAS*:
 - po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza: atezolizumab;
 - I linia zaawansowanego NDRP: pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab,
 - \geq II linia zaawansowanego NDRP: niwolumab, atezolizumab.
- u chorych z rakiem gruczołowym po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemoimmunoterapii:
 - kolejna linia: nintedanib;
- u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP:
 - leczenie konsolidujące: durwalumab.

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu raka płuca wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.2.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny we wnioskowanym wskazaniu rozważano całe schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu okołoperacyjnym dostępne w ramach aktualnej praktyki medycznej w warunkach polskich zakładając, że zastosowanie niwolumabu przed operacją może mieć wpływ na dalsze postępowanie np. w ramach terapii adjuwantowej.

Na podstawie wytycznych klinicznych u chorych z operacyjnym NDRP możliwe jest zastosowanie następujących schematów leczenia:

- neoCT + operacja \pm adjCT \pm adjRT;
- neoCRT + operacja \pm adjCT \pm adjRT;
- operacja;
- operacja + adjCT;
- operacja + adjCT + post-adjOZYMERTYNIB;
- operacja + adjCT + post-adjATEZO;
- operacja + adjCT + post-adjPEMBRO.

Radioterapia przedoperacyjna (bez skojarzenia z chemioterapią), jak również radioterapia pooperacyjna nie są rutynowo zalecane.

Ozymertynib podawany po chemioterapii adjuwantowej jest rekomendowany wyłącznie u pacjentów z mutacjami w genie *EGFR*, podczas gdy wnioskowana populacja nie obejmuje chorych z mutacjami w genie *EGFR*.

Atezolizumab podawany po operacji i chemioterapii adjuwantowej w leczeniu operacyjnego NDRP 7 kwietnia 2023 r. uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT i znalazł się na wykazie leków refundowanych od 1 września 2023 r. Na podstawie tak krótkiego okresu refundacji nie jest możliwe ustalenie, w jakim stopniu niwolumab będzie przejmował rynek atezolizumabu. Aktualnie, w dalszym ciągu w leczeniu okołoperacyjnym niemal wyłączone zastosowanie mają standardowe metody, jak chemioterapia i radioterapia. W praktyce klinicznej może się okazać, iż niwolumab w ogóle nie będzie przejmował rynku atezolizumabu, przynajmniej w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji refundacyjnej. Reasumując, obecnie brak

jest dojrzałych danych, które mogłyby wskazywać, iż atezolizumab powinien być uznany za komparator dla niwolumabu.

Pembrolizumab podawany po operacji i chemioterapii adjuwantowej w leczeniu operacyjnego NDRP nie został jeszcze zarejestrowany w Europie i oceniony przez AOTMiT, w związku z czym nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne i opinie ekspertów [REDACTED]

[REDACTED] na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, komparatorem dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanym wskazaniu może być:

- neoCT + operacja \pm adjCT \pm adjRT;
- neoCRT + operacja \pm adjCT \pm adjRT;
- operacja;
- operacja + adjCT.

[REDACTED]

niniejszej analizie komparatory stanowią:

- neoCT + operacja \pm adjCT \pm adjRT;
- neoCRT + operacja \pm adjCT \pm adjRT;
- operacja;
- operacja + adjCT.

[REDACTED]

4.2 Charakterystyka cisplatyny

Szczegółową charakterystykę cisplatyny przedstawiono w rozdz. 3.2.

4.3 Charakterystyka winorelbiny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące winorelbiny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Vinorelbine Zentiva® (ChPL Vinorelbine Zentiva).⁴

Tab. 50. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Vinorelbine Zentiva, 20 mg, kapsułki, miękkie Vinorelbine Zentiva, 30 mg, kapsułki, miękkie Vinorelbine Zentiva, 80 mg, kapsułki, miękkie Produkt Vinorelbine Zentiva dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: <u>20 mg:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 1 kaps., GTIN: 05909991402365 • 4 kaps., GTIN: 05909991402372 <u>30 mg:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 1 kaps., GTIN: 05909991402389 • 4 kaps., GTIN: 05909991402396 <u>80 mg:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 1 kaps., GTIN: 05909991402402 • 4 kaps., GTIN: 05909991402419
Kod ATC i nazwa grupy	alkaloidy Vinca i analogiczne, kod ATC: L01CA04
Substancja czynna	winorelbina
Wskazania	Vinorelbine Zentiva jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu: - zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc, - zaawansowanego raka piersi, gdy inne metody leczenia nie są niewskazane.
Dawkowanie	W schematach terapii łączonej dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą dostosowane do protokołu leczenia. Nawet dla pacjentów z polem powierzchni ciała (BSA) ≥ 2 m ² , całkowita dawka nigdy nie powinna być większa niż 120 mg na tydzień stosując dawkę 60 mg/m ² pc. podawaną raz w tygodniu oraz 160 mg na tydzień stosując dawkę 80 mg/m ² pc. podawaną raz w tygodniu.
Droga podania	Produkt Vinorelbine Zentiva wolno podawać wyłącznie doustnie. Produkt Vinorelbine Zentiva należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy rozgryzać, ssać ani rozpuszczać. Zaleca się przyjmować kapsułki z niewielką ilością jedzenia. ⁵
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Winorelbina jest lekiem przeciwnowotworowym należącym do pochodnych alkaloidów barwinka. W odróżnieniu do innych alkaloidów Vinca, katarantynowy fragment cząsteczki został zmodyfikowany strukturalnie. Na poziomie molekularnym działa na dynamiczną równowagę

⁴ Wg Raportu refundacyjnego za styczeń-lipiec 2023 r. kwota refundacji produktów Vinorelbine Zentiva była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną winorelbina.

⁵ W ramach wykazu leków refundowanych dostępne są inne preparaty winorelbiny podawane dożylnie.

	<p>tubuliny w aparacie mikrotubularnym komórki. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się głównie z mikrotubulami mitotycznymi, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Indukcja spiralizacji tubuliny wywołana przez winorelbina jest mniejsza niż w przypadku winkrystyny.</p> <p>Winorelbina hamuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następczej mitozy.</p>
--	---

4.3.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny winorelbiny.

Tab. 51. Status rejestracyjny cisplatyny

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.04.2019 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25325 (20 mg), 25318 (30 mg), 25319 (80 mg).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Vinorelbine Zentiva jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu: - zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc - zaawansowanego raka piersi, gdy inne metody leczenia nie są niewskazane.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

4.3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka (Vinca), albo na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- choroby, które mają znaczący wpływ na wchłanianie,
- wcześniejsza duża resekcja chirurgiczna żołądka lub jelita cienkiego,
- liczba neutrofilów $<1500/\text{mm}^3$ lub ciężkie zakażenie występujące obecnie lub przebyte niedawno (w ciągu ostatnich dwóch tygodni),
- liczba płytek krwi $<10\ 000/\text{mm}^3$,
- laktacja,
- konieczność długotrwałej terapii tlenowej,
- jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze.

4.3.1.3 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może prowadzić do hipoplazji szpiku kostnego, czasami z towarzyszącą infekcją i gorączką, niedrożności porażennej jelit oraz zaburzeń czynności wątroby.

Postępowanie

Należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz przetoczenie krwi. Jeśli lekarz uzna to za konieczne, należy rozpocząć podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania winorelbiny. Zaleca się ścisłą kontrolę parametrów czynności wątroby.

4.3.1.4 Działania niepożądane

Ogólna częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie badań klinicznych u 316 pacjentów (132 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, 184 pacjentów z rakiem piersi), którzy otrzymywali zalecaną dawkę produktu Vinorelbine Zentiva (pierwsze trzy podania 60 mg/m² /tydzień, a następnie 80 mg/m² pc. na tydzień).

Zgłaszane reakcje niepożądane uszeregowano według grup układów narządów oraz częstości występowania zostały wymienione poniżej.

Częstość dodatkowych działań niepożądanych, zebranych w trakcie stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu i z badań klinicznych, określono według konwencji MedDRA jako „częstość nieznana”.

Częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($>1/10$), często ($>1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($>1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania winorelbiny w postaci kapsułek miękkich

Przed wprowadzeniem do obrotu

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii), niedokrwistość oraz małopłytkowość, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymioty, biegunka, zapalenia jamy ustnej i zaparcia). Często obserwowano również występowanie zmęczenia i gorączki.

Po wprowadzeniu do obrotu

Winorelbina w postaci kapsułek miękkich stosowana jest w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami takimi jak cisplatyna lub kapecytabina.

Działania niepożądane występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu najczęściej dotyczyły następujących grup układów narządów zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”, „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania” i „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”. Informacje te są zgodne z danymi zawartymi w punkcie „Przed wprowadzeniem produktu do obrotu”.

Tab. 52. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
	Bakteryjne, wirusowe lub grzybicze infekcje bez neutropenii, o różnej lokalizacji G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%
Często	Zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze jako wynik zahamowania czynności szpiku kostnego i (lub) upośledzenia

Częstość	Zdarzenia niepożądane
	systemu immunologicznego (zakażenia związane z neutropenią), zwykle odwracalne po zastosowaniu odpowiedniego leczenia Zakażenie związane z neutropenią G3-4: 3,5%
Częstość nieznana	Posocznica neutropeniczna Powikłana posocznica, czasem prowadząca do śmierci Ciężka posocznica czasem z niewydolnością wielonarządową Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące głównie do neutropenii G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%, jest odwracalne i stanowi czynnik ograniczający zwiększanie dawki Leukopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6% Niedokrwistość G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8% Małopłytkowość G1-2: 10,8%
Często	Neutropenia G4 w połączeniu z gorączką ponad 38°C, w tym gorączka neutropeniczna (2,8% pacjentów)
Częstość nieznana	Trombocytopenia G3-4 Pancytopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Anoreksja G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1%
Częstość nieznana	Ciężka hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna G1-2: 2,8%
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zaburzenia czucia G1-2: 11,1%, na ogół ograniczone do braku odruchów głębokich, rzadko o ciężkim przebiegu
Często	Zaburzenia ruchowe G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3% Ból głowy G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6% Zawroty głowy G1-4: 6%; G3-4: 0,6% Zaburzenia smaku: G1-2: 3,8%
Niezbyt często	Ataksja G3: 0,3%
Częstość nieznana	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia G1-2: 1,3%
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca
Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie lub u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Nadciśnienie G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3% Niedociśnienie G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Duszność G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3% Kaszel: G1-2: 2,8%
Częstość nieznana	Zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3% Wymioty G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; leczenie wspomagające (np. podawane doustnie setrony) zmniejsza zwykle występowanie nudności i wymiotów Biegunka G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7% Jadłowstręt G1-4: 38,6%; G3-4: 4,1% Zapalenie jamy ustnej G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9% Ból brzucha G1-4: 14,2% Zaparcia G1-4: 19%; G3-4: 0,9%; Właściwe może być zastosowanie środków przeczyszczających u pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia i (lub) u pacjentów otrzymujących równocześnie morfinę lub leki morfinopodobne. Zaburzenia żołądka G1-4: 11,7%
Często	Zapalenie przetyku G1-3: 3,8%; G3: 0,3% Trudności w połykaniu: G1-2: 2,3%
Niezbyt często	Niedrożność porażenna jelit G3-4: 0,9% (w wyjątkowych przypadkach śmiertelna). Leczenie może być wznowione po odzyskaniu przez jelita prawidłowej motoryki
Częstość nieznana	Krwawienie z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zaburzenia czynności wątroby: G1-2: 1,3%
Częstość nieznana	Przemijające zwiększenie wartości parametrów czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Łysienie G1-2: 29,4% (zwykle o łagodnym charakterze)
Często	Reakcje skórne G1-2: 5,7%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów, w tym ból szczęki Ból mięśni G1-4: 7%, G3-4: 0,3%
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Bolesne oddawanie moczu G1-2: 1,6% Inne objawy ze strony układu moczowo-płciowego: G1-2: 1,9%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie/złe samopoczucie G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5% Gorączka G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%
Często	Ból, w tym ból w obrębie guza G1-4: 3,8%, G3-4: 0,6% Dreszcze G1-2: 3,8%
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała G1-4: 25%, G3-4: 0,3%

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Często	Zwiększenie masy ciała G1-2: 1,3%

W przypadku dożylnego podania winorelbiny zgłoszono następujące dodatkowe działania niepożądane: uogólnione reakcje alergiczne, ciężkie parestezje, osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia rytmu serca, uderzenia gorąca, uczucie zimna w dystalnych częściach ciała, zapaść, dławicę piersiową, skurcz oskrzeli, śródmiąższową chorobę płuc, zapalenie trzustki, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA 2018):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (PFS/DFS; EMA wytyczne). Wytyczne EMA wskazują, że przedłużone przeżycie wolne od progresji lub przeżycie wolne od choroby (PFS/DFS) jest w większości przypadków uważane za istotne miary korzyści dla pacjentów,

ale wielkość efektu leczenia powinna być wystarczająco duża, aby zrównoważyć toksyczność i problemy z tolerancją (EMA Wytyczne).

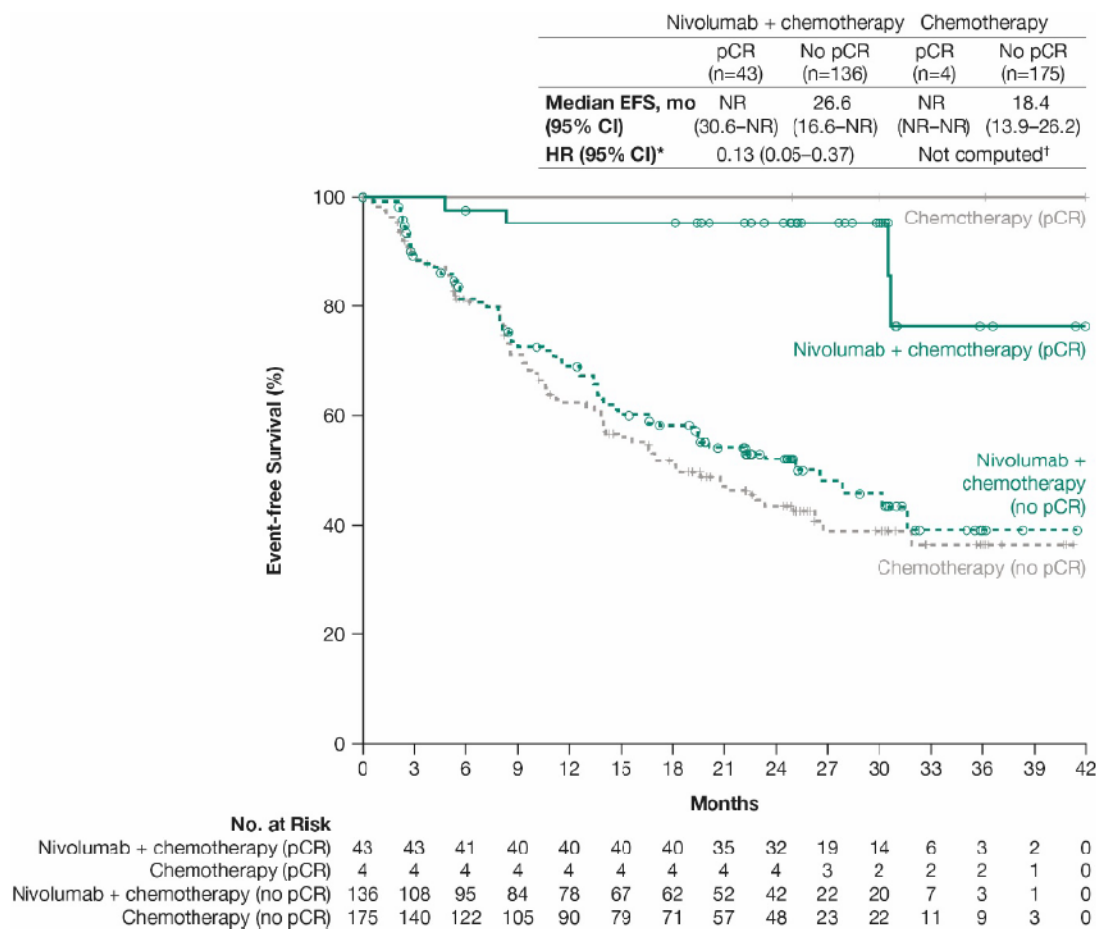
Zgodnie z wytycznymi EMA, cele terapii neoadjuwantowej obejmują poprawę ogólnego wyniku (OS, DFS/PFS), umożliwiając przeprowadzenie operacji i zachowanie organu (np. operacja mniej inwazyjna). Jeśli głównym celem leczenia neoadjuwantowego jest zachowanie organu, należy wykazać co najmniej nie gorsze DFS/PFS w porównaniu do komparatora. Jeśli całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR) stanowi drugorzędowy punkt końcowy w badaniu pacjenci, u których nie przeprowadzono operacji powinni być rozpatrywani jako chorzy bez odpowiedzi (EMA Wytyczne).

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) jest złotym standardem oceny skuteczności leczenia w NDRP, jednak pozyskanie dojrzałych danych, zwłaszcza w przypadku operacyjnego raka płuca (tj. na wczesnych etapach zaawansowania nowotworu) zajmuje dużo czasu, zazwyczaj >10 lat, oraz znacznie zwiększa koszty badań (Chen 2023). **W związku z tym, w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów na wczesnych stadiach zaawansowania raka płuca, jako pierwszorzędowe punkty końcowe stosowane są surogaty, takie jak EFS, PFS, DFS czy RFS.** Ponadto, wczesnym wyznacznikiem skuteczności terapii neoadjuwantowej może być odpowiedź patomorfologiczna (Chen 2023, Nie 2023, Ren 2021, Pataer 2021, Hellmann 2014, Pataer 2012). W przypadku badań z udziałem wyłącznie chemioterapii neoadjuwantowej pCR może nie być zbyt dobrym punktem końcowym ze względu na bardzo niski odsetek występowania pCR - w tym przypadku lepsze zastosowanie może mieć MPR. Z drugiej strony, ocena MPR do niedawna była dość subiektywna (obecnie dostępne są szczegółowe wytyczne dotyczące oceny odpowiedzi patomorfologicznej - Travis 2020, Saqi 2022), w związku z czym w przypadku oceny skuteczniejszych terapii neoadjuwantowych niż chemioterapia (np. immunoterapii), gdzie odsetek pCR jest większy, zastosowanie pCR wydaje się lepszym rozwiązaniem (Chen 2023).

Metaanaliza badań z udziałem terapii adjuwantowych stosowanych w raku płuca wykazała silną korelację pomiędzy DFS i OS zarówno na poziomie indywidualnego pacjenta, jak i na poziomie badań (Mauguen 2013).

Podczas gdy badania II fazy w większości charakteryzowały się zbyt niską liczebnością, aby wykazać istotną statystycznie korelację pomiędzy pCR i DFS, wyniki badania CheckMate 816 wskazują na dłuższą medianę EFS u chorych, u których wystąpiła pCR w porównaniu do chorych bez pCR (patrz tabela poniżej), natomiast dla OS dane były niedojrzałe (Chen 2023, Forde 2022).

Ryc. 33. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w subpopulacji chorych z pCR i bez pCR, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. (Forde 2022).



Na podstawie metaanalizy 74 badań przeprowadzonych u chorych z operacyjnym NDRP wykazano silną korelację pomiędzy EFS i OS wskazującą, że poprawa EFS oznacza również poprawę OS. Autorzy metaanalizy uznali, że EFS stanowi wiarygodny zastępczy punkt końcowy dla OS (Ostoros 2022). Podobnie, inne metaanalizy badań wykazały wysoką korelację pomiędzy całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) a przeżyciem całkowitym (OS) i przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS) (Waser 2020, Rosner 2022).

Z kolei wyniki najnowszej metaanalizy z 2023 roku obejmującej 29 badań wskazują, że odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR), duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR), pCR i przeżycie wolne od nawrotów (ang. *relapse-free survival*, RFS) są wiarygodnymi punktami zastępczymi dla OS w przypadku oceny immunoterapii w leczeniu neoadjuwantowym, z czego najbardziej optymalnymi surogatami dla OS są MPR, pCR i RFS (Nie 2023).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych, na podstawie włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego (ang. *randomized controlled trial*, RCT) do oceny skuteczności wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS);

- całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR);
- znaczna odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)
- czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to distant metastasis*, TTDM);
- odpowiedź na leczenie;
- punkty końcowe związane z operacją (np. odsetek wykonanych, opóźnionych i odwołanych operacji, czas trwania operacji, czas pobytu w szpitalu, podejście chirurgiczne, typ operacji, liczba pobranych węzłów chłonnych, długość opóźnienia operacji, kompletność resekcji);
- przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2);
- czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. *time to locoregional recurrence*, TTLR).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego. W analizie opartej na badaniu RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenie niepożądane łącznie (dowolnego stopnia i 3-4 stopnia);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (dowolnego stopnia i 3-4 stopnia);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia i 3-4 stopnia);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji (dowolnego stopnia i 3-4 stopnia);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i 3-4 stopnia);
- zdarzenia niepożądane związane z operacją (dowolnego stopnia i 3-4 stopnia);
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (dowolnego stopnia i 3-4 stopnia);
- zgony.

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$.

Niwolumab jest pierwszą i jedyną terapią o udowodnionej klinicznie skuteczności w analizowanym wskazaniu, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych. Należy zaznaczyć, że rak niedrobnokomórkowy płuca jest pierwszym wskazaniem terapii neoadjuwantowej w przypadku niwolumabu (Obwieszczenie MZ).

Cele terapii neoadjuwantowej obejmują nie tylko poprawę ogólnego wyniku (OS, EFS/DFS/PFS), ale również umożliwiają przeprowadzenie operacji mniej inwazyjnej i zachowanie organu, a w niektórych przypadkach guz pierwotnie nieresekcyjny może zostać zoperowany na skutek obniżenia stopnia zaawansowania nowotworu (EMA Wytyczne).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 53. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu ¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych.
Interwencja (I)	Niwolumab (Opdivo®) + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym (3 cykle co 3 tyg.) (neoNIVO-CT).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT), • neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT), • brak leczenia przed- i pooperacyjnego, tj. sama operacja (S), • adjuwantowa chemioterapia (adjCT).
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS); • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>, pCR); • duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>major pathological response</i>, MPR); • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) • czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. <i>time to distant metastasis</i>, TTDM); • odpowiedź na leczenie; • punkty końcowe związane z operacją (np. odsetek wykonanych, opóźnionych i odwołanych operacji, czas trwania operacji, czas pobytu w szpitalu, podejście chirurgiczne, typ operacji, liczba pobranych węzłów chłonnych, długość opóźnienia operacji, kompletność resekcji); • przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2); • jakość życia;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • głębokość odpowiedzi patomorfologicznej; • nawrót po operacji; • czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. <i>time to locoregional recurrence</i>, TTLR). <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane związane z operacją; • zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym; • zgony.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks

7.1 Program lekowy

Poniżej przedstawiono proponowany fragment treści programu lekowego B.6, który dotyczy leczenia neoadjuwantowego operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ za pomocą niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text]</p> <p>8)</p>		<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text]</p>
--	--	--

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 54 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka płuca (C34) w ramach programu lekowego B.6. (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Afatinibum	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991083397	5953,50	6251,18	6251,18	B.6.
Afatinibum	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991083434	5953,50	6251,18	6251,18	B.6.
Afatinibum	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991083465	5953,50	6251,18	6251,18	B.6.
Alectinibum	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	22826,62	23967,95	23967,95	B.6.
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	05902768001167	17643,23	18525,39	18525,39	<1>B.5.; <2>B.6.
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg	1 fiol.a 14 ml	07613326025546	12350,25	12967,76	12967,76	B.6.
Brigatinib	Alunbrig, tabl. powł., 180 mg	28 szt.	07038319119956	17567,28	18445,64	18445,64	B.6.
Brigatinib	Alunbrig, tabl. powł., 90 mg	28 szt.	07038319119963	8783,64	9222,82	9222,82	B.6.
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	07038319119970	2927,88	3074,27	3074,27	B.6.
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	07038319119987	17567,28	18445,64	16139,94	B.6.
Cemiplimabum	Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg	1 fiol.	05909991408329	18543,60	19470,78	19470,78	<1>B.6.; <2>B.125.
Ceritinibum	Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	05909991220075	21089,56	22144,04	22144,04	B.6.
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	05909991004484	13940,42	14637,44	14637,44	B.6.
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909991004507	17425,53	18296,81	18296,81	B.6.

Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	05000456031493	9828,00	10319,40	10319,40	B.6.
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 2,4 ml	05000456031486	2358,72	2476,66	2476,66	B.6.
Entrectinibum	Rozlytrek, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	07613326024891	5095,23	5349,99	5349,99	B.6.
Entrectinibum	Rozlytrek, kaps. twarde, 200 mg	90 szt.	07613326024624	30571,39	32099,96	32099,96	B.6.
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	13622,90	14304,05	14304,05	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	54491,61	57216,19	57216,19	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.
Lorlatinibum	Lorviqua, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05415062343531	20007,72	21008,11	21008,11	B.6.
Lorlatinibum	Lorviqua, tabl. powł., 25 mg	90 szt.	05415062348147	15005,79	15756,08	15756,08	B.6.
Nintedanibum	Ofev, kaps. miękkie, 100 mg	60 szt.	05909991206444	5238,00	5499,90	5499,90	<1>B.87.; <2>B.135.
Nintedanibum	Ofev, kaps. miękkie, 150 mg	60 szt.	05909991206468	9288,00	9752,40	9752,40	<1>B.87.; <2>B.135.
Nintedanibum	Vargatef, kaps. miękkie, 100 mg	120 szt.	05909991203894	9743,12	10230,28	10230,28	B.6.
Nintedanibum	Vargatef, kaps. miękkie, 100 mg	60 szt.	05909991203887	6192,00	6501,60	5115,14	B.6.
Nintedanibum	Vargatef, kaps. miękkie, 150 mg	60 szt.	05909991203900	9288,00	9752,40	7672,71	B.6.
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	6388,86	6708,30	6708,30	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	2555,54	2683,32	2683,32	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Osimertinibum	Tagrisso, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05000456012058	24840,00	26082,00	13041,00	B.6.
Osimertinibum	Tagrisso, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05000456012065	24840,00	26082,00	26082,00	B.6.
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	14082,64	14786,77	14786,77	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.

Tab. 55 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka płuca (C34) w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1005.0, Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	C.6.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	C.6.

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	C.6.
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	C.11.
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54	C.13.

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	C.13.
1013.0, Docetaxelum							
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	453,60	C.19.
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	56,70	C.19.
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	226,80	C.19.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	32,40	34,02	34,02	C.19.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	129,60	136,08	136,08	C.19.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	259,20	272,16	272,16	C.19.
1014.1, Doxorubicinum							
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	C.20.
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	C.20.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	C.20.
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	C.20.
1015.0, Epirubicinum							
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	C.23.
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	C.23.

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	C.23.
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	C.23.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	124,20	130,41	130,41	C.23.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	24,84	26,08	26,08	C.23.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	248,40	260,82	260,82	C.23.
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	C.24.

Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	20,52	21,55	21,55	C.24.
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	C.28.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	C.31.
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	C.31.
1025.0, Irinotecanum							

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	170,10	170,10	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,68	22,68	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	283,50	283,50	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	137,16	144,02	144,02	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,30	21,32	21,32	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	C.35.
1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd							
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	4446,96	4669,31	4669,31	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	2676,62	2810,45	2810,45	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.

Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	3557,78	3735,67	3735,67	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.
1028.2, Methotrexatum inj.							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	297,68	C.41.
	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	297,68	297,68	C.41.
1026.0, analogi somatostatyny							
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	560,76	588,80	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1121,53	1177,61	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1682,28	1766,39	1766,39	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,36	29,44	C.45.a.
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	32,40	34,02	14,72	C.45.a.
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	560,76	588,80	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.

Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1121,53	1177,61	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1682,28	1766,39	1766,39	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
1032.0, Paclitaxelum							
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	50,44	52,96	52,96	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	67,39	70,76	70,76	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	25,38	26,65	26,65	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	135,00	141,75	141,75	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	113,40	113,40	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	153,09	153,09	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,02	34,02	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	340,20	340,20	C.47.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	48,60	51,03	51,03	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	14,58	15,31	15,31	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	153,09	153,09	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	272,16	272,16	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	76,55	76,55	C.47.
1034.0, Pemetreksed							
Pemetreksedum	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991289362	128,52	134,95	134,95	C.49.
	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05909991289379	642,60	674,73	674,73	C.49.
	Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiolka 20 ml	05055565768969	647,95	680,35	680,35	C.49.
	Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiolka 4 ml	05055565768952	129,59	136,07	136,07	C.49.
	Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiolka 40 ml	05055565768976	1295,89	1360,68	1360,68	C.49.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Pemetrexedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991444174	647,95	680,35	680,35	C.49.
	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991444167	129,59	136,07	136,07	C.49.
	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	05909991444181	1295,89	1360,68	1360,68	C.49.
	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07613421047023	646,92	679,27	679,27	C.49.
	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	07613421047016	128,52	134,95	134,95	C.49.
	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	07613421047030	1294,92	1359,67	1359,67	C.49.
1038.2, Topotecanum p.o.							
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 szt.	05909990643134	386,10	405,41	405,41	C.57.1.
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 szt.	05909990643141	1458,00	1530,90	1530,90	C.57.1.
1038.1, Topotecanum inj.							
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990924660	70,20	73,71	73,71	C.57.2.
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990924684	280,80	294,84	294,84	C.57.2.

Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	70,20	73,71	73,71	C.57.2.
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	280,80	294,84	294,84	C.57.2.
1041.0, Vincristinum							
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,79	26,03	26,03	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	123,93	130,13	130,13	C.61.
1042.1, Vinorelbinum inj							
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	511,20	C.63.
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	2556,04	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	34,02	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	170,10	C.63.

Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	C.63.
1042.2, Vinorelbium p.o.							
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	169,35	177,82	132,00	C.63.
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	254,03	266,73	198,00	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	125,71	132,00	132,00	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	188,57	198,00	198,00	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	502,85	527,99	527,99	C.63.
1085.0, Erlotinib							
Erlotinibi hydrochloridum	Erlotinib Krka, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	03838989722128	720,00	756,00	756,00	C.81.
	Erlotinib Krka, tabl. powl., 150 mg	30 szt.	03838989722135	1080,00	1134,00	1134,00	C.81.
Erlotinibum	Erlotinib Zentiva, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909991417680	702,00	737,10	737,10	C.81.
	Erlotinib Zentiva, tabl. powl., 150 mg	30 szt.	05909991417697	1053,00	1105,65	1105,65	C.81.
1087.0, Gefitynibum							

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Gefitinibum	Gefitinib Alvogen/Gefitinib Zentiva , tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05350586001683	864,00	907,20	907,20	C.80.
Gefitynibum	Gefitinib Accord, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05909991400781	1078,92	1132,87	907,20	C.80.
	Gefitinib Sandoz, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	07613421021696	1080,00	1134,00	907,20	C.80.

7.3 Klasyfikacja TNM wg 7. edycji

Tab. 56. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC/AJCC 2010).

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny (ang. <i>tumor</i>)
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a	Guz o średnicy nie większej niż 2 cm
T1b	Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: - zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej - naciekanie opłucnej trzewnej - towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej), przepona, nerw przeponowy, opłucna śródpiersiowa, osierdzie lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, nerw krtaniowy wsteczny, przetyk, kręgi, ostroga główna lub Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (ang. <i>nodes</i>)
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych

Cecha	Charakterystyka
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub węzkowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednio zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub węzki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	Przerzuty odległe (ang. <i>metastases</i>)
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Przerzuty w odległych narządach

Poszczególne zastawienia cech T, N i M grupuje się w stopnie zaawansowania.

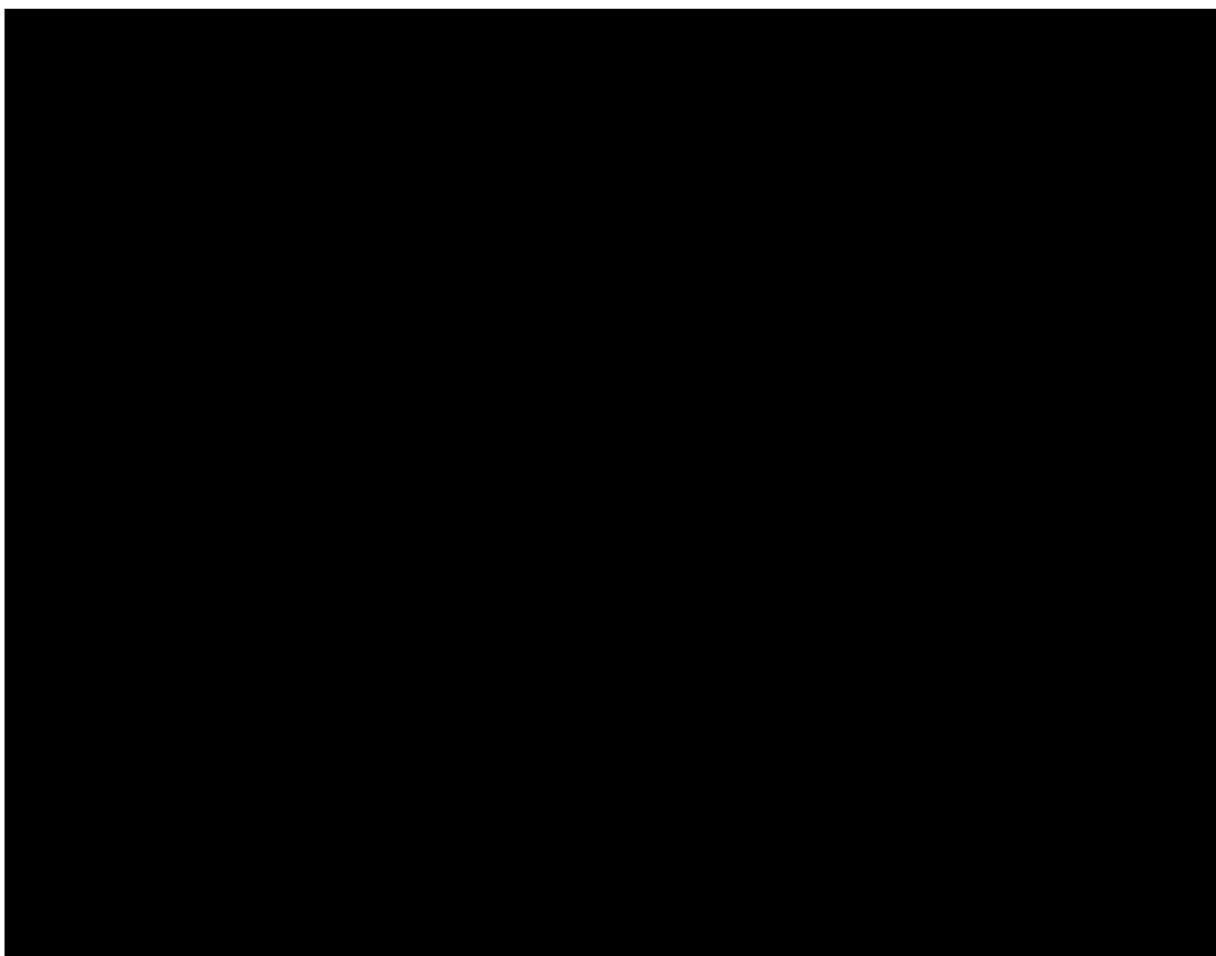
Tab. 57. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC/AJCC 2010).

Stopień	T	N	M
rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

7.4 Klasyfikacja TNM: 7 vs 8 edycja

Pogrubioną czcionką oznaczono stany, w których zaszła zmiana stopnia zaawansowania nowotworu zgodnie z 8. edycją klasyfikacji TNM w porównaniu do 7. edycji klasyfikacji TNM. Kolorem zielonym oznaczono stadia, które stanowiły kryterium włączenia do badania CheckMate 816, przy czym jaśniejszym odcieniem zielonego oznaczono stadium IB wg 7. edycji klasyfikacji TNM, które zostało wykluczone z wniosku poprzez ograniczający zapis wskazania rejestracyjnego „z wysokim ryzykiem nawrotu” wskazujący, że nivolumabem mogą być leczeni wyłącznie chorzy w stadium II-III A wg 7. edycji klasyfikacji TNM (szczegóły w rozdz. 5.1. ChPL Opdivo) (opracowanie własne).

Tab. 58. Klasyfikacja TNM: 7 vs 8 edycja.



Spis rycin

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego wraz z częstością występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca (Szczeklik 2022, PTOK 2022).	14
Ryc. 2. Najczęściej zmienione geny w NDRP (My Cancer Genome 2017).	18
Ryc. 3. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (PTOK 2022).	19
Ryc. 4. Początkowe postępowanie diagnostyczne u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (PTOK 2022).	22
Ryc. 5. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (PTOK 2022).	23
Ryc. 6. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (PTOK 2022).	24
Ryc. 7. Stopień zaawansowania raka płuca w momencie diagnozy w Anglii i Walii w 2017 roku (NICE STA 2022).	33
Ryc. 8. Liczba zachorowań z powodu raka na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).	34
Ryc. 9. Liczba zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2020 roku (GLOBOCAN 2020). ..	35
Ryc. 10. Standaryzowana względem wieku zachorowalność raka płuca na świecie w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).	36
Ryc. 11. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka płuca na świecie w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).	36
Ryc. 12. Wskaźniki zapadalności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).	38
Ryc. 13. Wskaźniki umieralności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).	38
Ryc. 14. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).	39
Ryc. 15. 5-letnia chorobowość związana z rakiem płuca na świecie (GLOBOCAN 2020).	40
Ryc. 16. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).	42
Ryc. 17. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	43
Ryc. 18. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020).	44
Ryc. 19. Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet i mężczyzn w Polsce w 2020 roku (Wojciechowska 2022).	45
Ryc. 20. Liczby zachorowań na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2022).	46
Ryc. 21. Liczby zgonów na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2022).	47
Ryc. 22. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1980-2020 (Wojciechowska 2022).	48

Ryc. 23. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1980-2020 (Wojciechowska 2022).....	48
Ryc. 24. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).....	50
Ryc. 25. Wskaźniki chorobowości raka płuca w Polsce i Europie w 2017 roku (opracowanie własne na podstawie danych z EIU 2019).....	51
Ryc. 26. Struktura zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu płuca wg województw w Polsce w 2012 roku (MPZ 2015).....	54
Ryc. 27. Wskaźnik przeżyć 5-letnich wśród kobiet i mężczyzn z powodu raka płuca w Polsce w grupach wiekowych (Dylewska 2016, EURO CARE-5).....	55
Ryc. 28. Lata życia skorygowane niesprawnością (DALY/100 tys.) w Europie (EIU 2019). ...	56
Ryc. 29. Wskaźniki DALY z powodu raka płuca w latach 1990-2017 w 11 krajach UE (EIU 2019).	57
Ryc. 30. Struktura kosztów pośrednich nowotworu płuca (średnie udziały kategorii kosztów dla lat 2012, 2015 i 2017) (opracowanie własne na podstawie danych z Nojszewska 2019). ...	59
Ryc. 31. Struktura utraconych na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochodów publicznych z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne (Nojszewska 2019).	60
Ryc. 32. Przeżycie całkowite i czas trwania leczenia w przypadku ponownego zastosowania immunoterapii w 2 linii leczenia przerzutowego NDRP (Spira 2021).	91
Ryc. 33. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w subpopulacji chorych z pCR i bez pCR, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. (Forde 2022).	127

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	8
Tab. 2. Odsetek występowania pierwotnych nowotworów złośliwych płuca.	13
Tab. 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (PTOK 2022).	14
Tab. 4. Stopnie złośliwości raka płuca (PTOK 2022).	15
Tab. 5. Skala sprawności wg Zubroda przyjęta przez WHO i ECOG (Szczeklik 2022).	20
Tab. 6. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2022).	27
Tab. 7. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Szczeklik 2022).	29
Tab. 8. Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania.	30
Tab. 9. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji TNM (Szczeklik 2022).	32
Tab. 10. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu płuc wg klasyfikacji SEER (Cancer.Net 2023).	32
Tab. 11. Współczynniki zapadalności i umieralności na raka płuca (ICD 10: C33-34) na świecie wg wieku (GLOBOCAN 2020).	35
Tab. 12. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	37
Tab. 13. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zapadalności i umieralności z powodu raka płuca w 11 krajach UE (EIU 2019).	37
Tab. 14. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	40
Tab. 15. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku chorobowości na raka płuca w 11 krajach EU (EIU 2019).	41
Tab. 16. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	43
Tab. 17. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2020 (KRN).	45
Tab. 18. Współczynniki zapadalności i umieralności na raka płuca (ICD 10: C33-34) na świecie wg wieku (GLOBOCAN 2020).	47
Tab. 19. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka płuca (C34) w Polsce (KRN Raporty).	49
Tab. 20. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	50
Tab. 21. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia raka z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 (rak tchawicy oskrzela i płuca) w 2018 roku w Polsce (KRN, Wojciechowska 2020)	52
Tab. 22. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (Adamek 2021).	52
Tab. 23. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018-I półrocze 2022 w oparciu o dane NFZ (AWA Tecentriq 2023).	52

Tab. 24. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 w Polsce zdiagnozowanych w latach 1999-2010 (Wojciechowska 2017).	55
Tab. 25. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019).	56
Tab. 26. Standaryzowane względem wieku lata życia skorygowane niepełnosprawnością z powodu raka płuca w 11 krajach EU w 2017 roku (EIU 2019).	57
Tab. 27. Koszty pośrednie nowotworu płuca w Polsce (Nojszewska 2019).	58
Tab. 28. Utracone na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne (Nojszewska 2019).	59
Tab. 29. Obciążenie rakiem płuca w Polsce (Bencina 2023).	60
Tab. 30. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia operacyjnego NDRP.	64
Tab. 31. Oszacowania liczby chorych z rakiem płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	71
Tab. 32. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.	73
Tab. 33. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	74
Tab. 34. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	76
Tab. 35. Działanie niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią.	79
Tab. 36. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów u pacjentów stosujących niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią.	81
Tab. 37. Wnioskowany sposób finansowania.	86
Tab. 38. Treść proponowanego programu lekowego.	86
<hr/>	
Tab. 41. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca.	95
Tab. 42. Stanowiska AOTMiT dla niwolumabu w leczeniu raka płuca i międzybłoniaka opłucnej.	96
Tab. 43. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.	101
Tab. 44. Status rejestracyjny cisplatyny	102
Tab. 45. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	104
Tab. 46. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - pemetreksed.	106
Tab. 47. Status rejestracyjny pemetreksedu.	107
Tab. 48. Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni niezależnie od związku przyczynowo - skutkowego, obserwowanych w głównych badaniach rejestracyjnych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.	109

Tab. 49. Rekomendacje refundacyjne dla nivolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP.	113
Tab. 50. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.	119
Tab. 51. Status rejestracyjny cisplatyny.....	120
Tab. 52. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	121
Tab. 53. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	129
Tab. 54 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka płuca (C34) w ramach programu lekowego B.6. (Obwieszczenie MZ).	134
Tab. 55 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka płuca (C34) w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ).	136
Tab. 56. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC/AJCC 2010).	151
Tab. 57. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC/AJCC 2010).....	152
Tab. 58. Klasyfikacja TNM: 7 vs 8 edycja.....	153

Bibliografia

- AACR Project GENIE 2017** AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discov* 2017;7(8):818-31.
- ACS 2018** American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures 4th edition 2018. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf> [dostęp 28.09.2023 r.].
- ACS 2023** American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2023. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf> [dostęp 28.09.2023 r.].
- Adamek 2021** Adamek M, Chrostowska-Wynimko J, Głogowski, M et al. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenie raka płuca. Instytut innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju, Stowarzyszenie Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej 2021. <http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf> [dostęp 02.10.2023 r.].
- AIOM 2019** Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Pilotto S, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Apr;148:102862.
- Alberg 2013** Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S.
- Ambroziewicz 2020** Ambroziewicz B, Chrostowski S, Knetki-Wróblewska M, Kustosz M, Niewaożewska; przygotowano we współpracy z Polską Grupą Raka Płuca. Sytuacja Pacjenta z nowotworem płuca. Aktualne wyzwania. Warszawa, 2020.
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- ASCO 2023** Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, David E, Detterbeck F, Früh M, Gubens MA, Moore AC, Padda SK, Patel JD, Phillips T, Qin A, Robinson C, Simone CB 2nd. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1356-1384. Rapid Recommendation Update Posted online June 4, 2023. <https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/thoracic-cancer#/168762> [dostęp 28.09.2023 r.].
- ASCO 2022** Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N; Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 1;40(10):1127-1129.
- AWA Tecentriq 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.2.2023. Data ukończenia: 23 marca 2023 r.
- Bains 2022** Bains S, Kalsekar A, Amiri KI, Weiss J. Real-World Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Metastatic NSCLC Previously Treated With Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Jan 1;3(2):100275.

- Bencina 2023** Bencina G, Chami N, Hughes R, Weston G, Baxter C, Salomonsson S, Demedts I. Indirect Costs Due to Lung Cancer-Related Premature Mortality in Four European Countries. *Adv Ther.* 2023 Jul;40(7):3056-3069.
- BIA Opdivo** ██████████ Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2023.
- CADTH 2023a** Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Stakeholder Feedback on Draft Recommendation NIVOLUMAB (OPDIVO) (Bristol-Myers Squibb). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0303-Opdivo-NSCLC-Stakeholder-Feedback.pdf> [dostęp 28.09.2023 r.].
- CADTH 2023b** CADTH Reimbursement Recommendation. Nivolumab (Opdivo). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0303%20Opdivo%20NSCLC%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf> [dostęp 28.09.2023 r.].
- Cancer.Net 2023** Dostęp online: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> [dostęp online: 28.09.2023].
- CEAR** The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. <http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly> [dostęp: 28.09.2023 r.]
- Catelinois 2006** Catelinois O, Rogel A, Laurier D et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 2006;114(9): 1361-6.
- Chen 2008** Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. *Reviews on environmental health* 2008;23(4):243-97.
- Chen 2023** Chen LN, Wei AZ, Shu CA. Neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2023 Mar 28;15:17588359231163798.
- Chrostowska-Wynimko 2017** Chrostowska-Wynimko J, Batura-Gabryel H, Didkowska J et al. Strategia walki z rakiem płuca. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Polska Grupa Raka Płuca, Polska Liga Walki z Rakiem. Warszawa, 2017.
- ChPL Cisplatin - Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cisplatin - Ebewe. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 28.09.2023 r.].
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Opdivo® (niwolumab). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.09.2023 r.]
- ChPL Pemetrexed Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pemetrexed Accord. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 28.09.2023 r.].
- ChPL Vinorelbine Zentiva** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Vinorelbine Zentiva. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 28.09.2023 r.].
- Datta 2003** Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest.* 2003 Jun;123(6):2096-103.
- Duma 2019** Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623-1640.
- Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Grylewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna 2016. Warszawa, 2016.

- EIU 2019** The Economist Intelligence Unit. Breathing in a new era: a comparative policies across Europe. Dostęp online: <http://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/Lung-Cancer%20in-Europe-EIU-2019-9-10-final.pdf> [dostęp: 28.09.2023 r.]
- EMA Wytyczne** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [dostęp: 28.09.2023 r.]
- ERS** European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 19 Lung cancer. <https://www.ersnet.org/the-european-lung-white-book/> [dostęp: 28.09.2023 r.]
- ESMO 2021** Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017;28(4):iv1-iv21.
Remon J, Soria J-C, Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. eUpdate - Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. Published: 01 September 2021.
- EUROCARE-5** Dostęp online: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/> [dostęp: 28.06.2023 r.].
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp 28.09.2023 r.]
- Forde 2022** Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylors GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 May 26;386(21):1973-1985.
- Fujisaki 2021** Fujisaki T, Watanabe S, Ota T, Kushiro K, Sato Y, Takahashi M, Ohtsubo A, Shoji S, Nozaki K, Ichikawa K, Hokari S, Kondo R, Miyabayashi T, Abe T, Miura S, Tanaka H, Okajima M, Terada M, Matsumoto N, Ishida T, Iwashima A, Sato K, Yoshizawa H, Aoki N, Hayashi M, Ohshima Y, Koya T, Kikuchi T. The Prognostic Significance of the Continuous Administration of Anti-PD-1 Antibody via Continuation or Rechallenge After the Occurrence of Immune-Related Adverse Events. *Front Oncol.* 2021 Sep 24;11:704475.
- GLOBOCAN 2020** International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GCO). <https://gco.iarc.fr/> [dostęp: 28.09.2023 r.]
- Gobbini 2020** Gobbini E, Toffart AC, Pérol M, Assié JB, Duruisseaux M, Coupeux D, Dubos C, Westeel V, Delaunay M, Guisier F, Veillon R, Gounant V, Giroux Leprieux E, Vanel FR, Chaabane N, Dansin E, Babey H, Decroisette C, Barlesi F, Daniel C, Fournel P, Mezquita L, Oulhouir Y, Canellas A, Duchemann B, Molinier O, Alcazer V, Moro-Sibilot D, Levra MG. Immune Checkpoint Inhibitors Rechallenge Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Lung Cancer.* 2020 Sep;21(5):e497-e510.
- HAS 2023** Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/opdivo_decision_et_avisct_ap267.pdf [dostęp 28.09.2023 r.].
- Hellman 2014** Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters KM, Kalhor N, Pataer A, Travis WD, Swisher SG, Kris MG; University of Texas MD Anderson Lung Cancer Collaborative Group. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):e42-50.

Herbst 2008	Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. N Engl J Med 2008;359:1367-80.
Hou 2013	Hou W, Fu J, Ge Y, Du J, Hua S. Incidence and risk of lung cancer in HIV-infected patients. J Cancer Res Clin Oncol 2013;139:1781-94.
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, World Health Organization. https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf [dostęp: 28.09.2023 r.]
ICD-11	World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. https://icd.who.int/browse11/l-m/en [dostęp 28.06.2023 r.]
IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange. GBD Compare. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [dostęp: 28.09.2023 r.]
Konsensus 2022	Liang W, Cai K, Cao Q, Chen C, Chen H, Chen J, Chen KN, Chen Q, Chu T, Dong Y, Fan J, Fang W, Fu J, Fu X, Gao S, Ge D, Geng G, Geng Q, He J, Hu J, Hu J, Hu WD, Jiang F, Jiang T, Jiao W, Li HC, Li Q, Li S, Li S, Li X, Liao YD, Liu C, Liu H, Liu Y, Lu Z, Luo Q, Ma H, Pan X, Qiao G, Ren S, Shen W, Song Y, Sun D, Wang G, Wang J, Wang M, Wang Q, Wang WX, Wei L, Wu M, Wu N, Xia H, Xu SD, Yang F, Yang K, Yang Y, Yu F, Yu ZT, Yue DS, Zhang L, Zhang W, Zhang Z, Zhao G, Zhao J, Zhao X, Zhou C, Zhou Q, Zhu K, Zhu Y, Hida T, Dempke WCM, Rossi A, de Perrot M, Ramirez RA, Provencio M, Lee JM, Passaro A, Spaggiari L, Spicer J, Girard N, Forde PM, Mok TSK, Cascone T, He J. International expert consensus on immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2022 Sep;11(9):1742-1762.
Krawczyk 2015	Krawczyk P, Ramlau R, Spychalski L, Świerzewski R. Rak płuca - standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Warszawa 2015.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Płuco i opłucna. https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa [dostęp 28.09.2023 r.]
KRN Raporty	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 02.10.2023 r.]
Krzakowski 2019	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncology in Clinical Practice 2019; 15(1):20-50.
Larsen 2011	Larsen JE, Minna JD. Molecular Biology of Lung Cancer: Clinical Implications. Clin Chest Med 2011; 32(4):703-40.
Levra 2020	Giaj Levra M, Cotté FE, Corre R, Calvet C, Gaudin AF, Penrod JR, Grumberg V, Jouaneton B, Jolivel R, Assié JB, Chouaïd C. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: A national data base analysis. Lung Cancer. 2020 Feb;140:99-106.
Liang 2013	Liang Y, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy of completely resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). Transl Lung Cancer Res. 2013 Oct;2(5):403-10.
Mauguen 2013	Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, Mandrekar SJ, Belani CP, Shepherd FA, Eisen T, Pang H, Collette L, Sause WT, Dahlberg SE, Crawford J, O'Brien M, Schild SE, Parmar M, Tierney JF, Le Pechoux C, Michiels S; Surrogate Lung Project Collaborative Group. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):619-26.
Miller 2005	Miller YE. Pathogenesis of Lung Cancer. Centennial Review. Am J Respir Cell Mol Biol 2005;33(3):2160-23.

- MP 2021** Kruczala M. Rak płuca. Medycyna Praktyczna 2021. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/84436,rak-pluca> [dostęp: 28.09.2023 r.].
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Ministerstwo Zdrowia 2015. Dostęp online: http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf [dostęp: 28.09.2021]
- My Cancer Genome 2017** My Cancer Genome 2010-2017. Genetically Informed Cancer Medicine. Dostęp on-line: <https://www.mycancergenome.org/content/disease/non-small-cell-lung-carcinoma/> [dostęp: 28.09.2023 r.]
- NCCN 2023** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2023 - April 13, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 28.09.2023 r.].
- NCDF 2023** NHS England. National Cancer Drugs Fund List. 14 marca 2023.
- NCI 2023** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. Updated February 17, 2023. <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> [dostęp 28.09.2023 r.]
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance. Lung cancer: diagnosis and management (NG122). Published: 28 March 2019. Last updated 26 July 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> [dostęp: 28.09.2023 r.]
- NICE NIVO 2023** National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA876]. Published: 22 March 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta876> [dostęp 28.09.2023 r.]
- NICE STA 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer [ID3757]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta876/documents/committee-papers> [dostęp 28.09.2023 r.].
- Nie 2023** Nie R, Chen F, Provencio M, Wang Y, van den Ende T, van Laarhoven HWM, Yuan S, Pless M, Hayoz S, Zhou Z, Li Y, Rothschild SI, Cai M. Predictive value of radiological response, pathological response and relapse-free survival for overall survival in neoadjuvant immunotherapy trials: pooled analysis of 29 clinical trials. Eur J Cancer. 2023 Jun;186:211-221.
- Nojszewska 2019** Nojszewska E, Dziadziuszko R, Dziedzic D et al. Nowotwór płuca i oskrzela - innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze. Polska Grupa Raka Płuca, Instytut innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju 2019.
- Nowelizacja ustaw 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 18.09.2023 r.].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
- Ostoros 2022** Ostoros G, Berktaş M, Chander P, Diaz Perez I, Georgoulia NE, Hettle R, Morten P, Couto A-M, Eichinger C, Field P, Massuti Sureda B. Association between event-free survival and overall survival following neoadjuvant therapy for non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology VOLUME 33, SUPPLEMENT 7, S978, SEPTEMBER 2022.

- Pataer 2012** Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES, Behrens C, Lee JJ, Roth JA, Stewart DJ, Vaporciyan AA, Wistuba II, Swisher SG; University of Texas M. D. Anderson Lung Cancer Collaborative Research Group. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012 May;7(5):825-32.
- Pataer 2021** Pataer A, Weissferdt A, Vaporciyan AA, Correa AM, Sepesi B, Wistuba II, Heymach JV, Cascone T, Swisher SG. Evaluation of Pathologic Response in Lymph Nodes of Patients With Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2021 Aug;16(8):1289-1297.
- PTOK 2022** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 28.09.2023 r.].
- Raport refundacyjny** Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-lipiec 2023 r.
- Ren 2021** Ren S, Xu A, Lin Y, Camidge DR, Di Maio M, Califano R, Hida T, Rossi A, Guibert N, Zhu C, Shen J. A narrative review of primary research endpoints of neoadjuvant therapy for lung cancer: past, present and future. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jul;10(7):3264-3275.
- Rosner 2022** Rosner S, Liu C, Forde PM, Hu C. Association of Pathologic Complete Response and Long-Term Survival Outcomes Among Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for NSCLC: A Meta-Analysis. *JTO Clin Res Rep.* 2022 Jul 31;3(9):100384.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Saqi 2022** Saqi A, Leslie KO, Moreira AL, et al. Assessing pathologic response in resected lung cancers: current standards, proposal for a novel pathologic response calculator tool, and challenges in practice. *JTO Clin Res Rep* 2022; 3: 100310.
- SEOM 2018** Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, García Y, Guirado M, Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan;21(1):3-17.
- Siddiqui 2023** Siddiqui F, Vaqar S, Siddiqui AH. Lung Cancer. *StatPearls [Internet]* 2023. Dostęp online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> [dostęp: 28.09.2023 r.]
- Siegel 2021** Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.
- Spira 2021** Spira A, Monnette A, Wentworth C, Doan J, Chang C, Hartman J. FP02.02 Real-world outcomes among advanced non-small cell lung cancer patients re-treated with immunotherapy in the U.S. Oral presentation at the World Conference on Lung Cancer Singapore Virtual Congress; January 28-31, 2021. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 16, Issue 3, Supplement, 2021, Pages S189-S190.

- Sternschuss 2020** Sternschuss M, Peled N, Allen AM, Dudnik E, Rotem O, Kurman N, Gal O, Reches H, Zer A. Can Ipilimumab restore immune response in advanced NSCLC after progression on anti-PD-1/PD-L1 agents? *Thorac Cancer*. 2020 Aug;11(8):2331-2334.
- Szczeklik 2022** Interna Szczeklika 2022. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2022.
- Torre 2016** Torre L, Siegel R, Jemal A, Lung Cancer Statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016;893:1-19.
- Travis 2020** Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 709-740.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Waser 2020** Waser NA, Adam A, Schweikert B, Vo L, McKenna M, Breckenridge M, Penrod JR, Goring S. 1243P - Pathologic response as early endpoint for survival following neoadjuvant therapy (NEO-AT) in resectable non-small cell lung cancer (rNSCLC): Systematic literature review and meta-analysis. *ESMO Virtual Congress* 2020.
- Wojciechowska 2017** Wojciechowska U, Didkowska J. Zmiany wskaźników 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u chorych zdiagnozowanych w latach 1999-2010. *J Oncol* 2017;67:349-58.
- Wojciechowska 2020** Wojciechowska U, Didkowska J, Michatek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2020.
- Wojciechowska 2022** Wojciechowska U, Barańska K, Michatek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa 2022. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nawotwory_2020.pdf [dostęp: 28.09.2023 r.].
- Yang 2013** Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. *Journal of Thoracic Disease* 2013;5(Suppl. 5):S454-S462.