

Cemiplimab (Libtayo[®]) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o. o.. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o. o.

ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa

Tel.: +48 22 280 07 62

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.1.1 Etiologia i patogenezę	11
2.1.2 Rozpoznanie i ocena zaawansowania	14
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania.....	23
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	26
2.1.4.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie	26
2.1.4.2 Chorobowość w Europie i na świecie.....	29
2.1.4.3 Zapadalność i umieralność w Polsce	31
2.1.4.4 Chorobowość w Polsce.....	35
2.1.4.5 Rokowanie w Polsce.....	37
2.1.4.6 Obciążenie społeczno-ekonomiczne.....	39
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	43
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	46
2.2 Wybór populacji docelowej.....	54
3 Interwencja - Cemiplimab (Libtayo®)	56
3.1 Charakterystyka interwencji	56
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji	56
3.1.2 Mechanizm działania	57
3.1.3 Zarejestrowane wskazania.....	57
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania.....	58
3.1.5 Przeciwwskazania	63
3.1.6 Przedawkowanie	63
3.1.7 Działania niepożądane.....	63
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii	67
3.1.9 Kompetencje personelu	67
3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	67
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach.....	69
3.2.1 Warunki refundacji cemiplimabu	69
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla cemiplimabu	70
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	71
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	84
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	86

4	Komparator	89
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	89
4.2	Charakterystyka komparatora	91
4.2.1	Zarejestrowane wskazania.....	92
4.2.2	Mechanizm działania	94
4.2.3	Dawkowanie	94
4.2.4	Przeciwwskazania	94
4.2.5	Przedawkowanie.....	94
4.2.6	Działania niepożądane.....	94
5	Efekty zdrowotne.....	97
6	Rodzaj i jakość dowodów	98
7	Podsumowanie	100
	Spis rycin	101
	Spis tabel	104
	Piśmiennictwo	106

Skróty i akronimy

AIOM	<i>Italian Association of Medical Oncology</i>
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO/CCO	<i>American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC, ang. <i>small cell lung cancer</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</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>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	Nie drobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PS	Stan sprawności (ang. <i>performance status</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
ROS1	Receptor kinazy tyrozynowej (ang. <i>receptor tyrosine kinase</i>)
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa
TPS	Wskaźnik namnażania się komórek nowotworowych (ang. <i>tumor proportion score</i>)
ZIN	<i>Zorginstituut Nederland</i>

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych cemiplimabu (Libtayo®) w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1.

Rak płuca to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyściełających drogi oddechowe. Miejsca powstawania nowotworu stanowią oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. 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. 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 płuc jest palenie tytoniu. Szacuje się, że czynnik ten odpowiada za 90% przypadków zachorowań. Wśród czynników ryzyka zachorowania na nowotwór płuc na drugim miejscu klasyfikuje się kontakt z kancerogennymi substancjami chemicznymi i pierwiastkami promieniotwórczymi. Wzrost ryzyka zachorowania na raka płuc może być spowodowany także przez zanieczyszczenie środowiska, a przede wszystkim - powietrza. Ryzyko zachorowania na nowotwór płuc 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 płuc przypada w ósmej oraz na przełomie szóstej i siódmej dekady życia odpowiednio u mężczyzn i kobiet.

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 wnętrza 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).

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 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. 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 lub IV stadium zaawansowania choroby (60% chorych). Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano NDRP. U chorych kwalifikujących się do resekcji NDRP, tj. w stadium I-IIIa, 5 lat przeżywa około 40% pacjentów. Pacjenci w IV stopniu zaawansowania klinicznego stanowią najgorzej rokującą grupę chorych na NDRP, u których mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy.

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. 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 (KRN) w 2018 roku odnotowano

21 226 zachorowań oraz 23 695 zgonów z powodu raka płuca. Dane epidemiologiczne obejmujące 11 krajów Unii Europejskiej wykazały, iż 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 najwyższym współczynniku DALY.

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.

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), immunoterapię.

Leczenie pacjentów z NDRP

W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej leczenie

U pacjentów z aktywowanymi 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.

Z racji tego, że cemiplimab w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca zarejestrowany został przez EMA 22.02.2021 roku preparat uwzględniono wyłącznie w najnowszych wytycznych opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* w 2022 roku. Według wytycznych NCCN cemiplimab rekomendowany jest w I linii leczenia pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$), brakiem innych mutacji aktywujących, bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 oraz w stanie sprawności PS: 0-2. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych w I linii leczenia pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji EGFR i rearanzacji ALK lub ROS 1 rekomendowana jest monoterapia pembrolizumabem. W większości wytycznych zalecane jest także stosowanie terapii pembrolizumabem skojarzonej z dwulekowym schematem chemioterapii.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są leki stosowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Wnioskuje się o refundację terapii cemiplimabem (Libtayo®) w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanzacji w genach ALK lub ROS1.

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T,

takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

[REDACTED]

Porównanie preparatu Libtayo® [REDACTED] zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Libtayo® przedstawiona zostanie w oparciu o 1 randomizowane badania kliniczne (EMPOWER-Lung 1).

[REDACTED]

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych cemiplimabu (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania cemiplimabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (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*);
- prezentacja 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;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- 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 2013).

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,
- C34.1 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 (MSKCiPZ 2008).

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 2020).

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

- gruczolowy (około 40% przypadków) - najczęściej występuje w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc), w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- płaskonabłonkowy (około 30% przypadków) - bardzo silnie związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnekowo), często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym;
- wielkokomórkowy - różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolaku (Szczeklik 2020).

Częstość występowania najważniejszych typów histologicznych nowotworów złośliwych płuca, w oparciu o dane pochodzące z różnych źródeł, zestawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Odsetek występowania pierwotnych nowotworów złośliwych płuca.

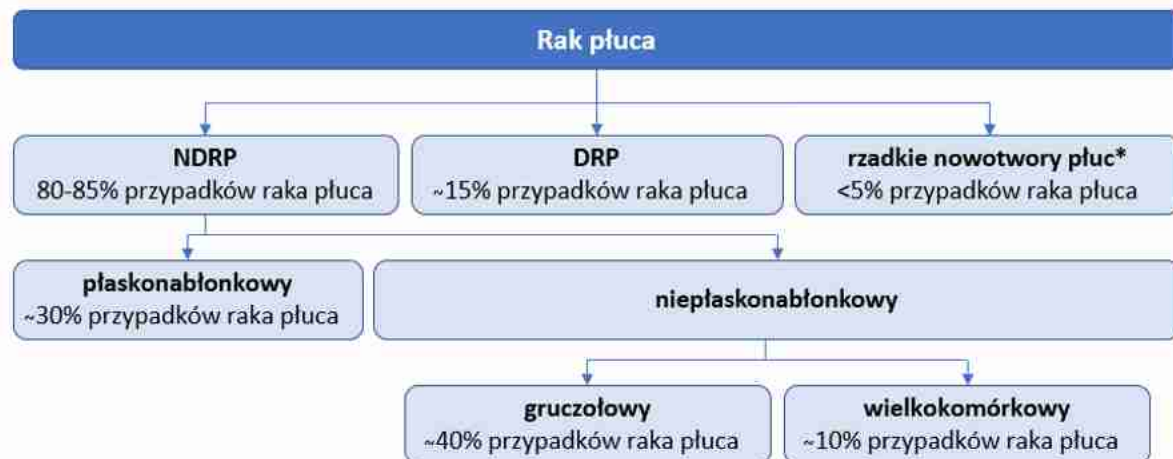
Rok pochodzenia danych	Rak drobnokomórkowy (DRP)	Rak niedrobnokomórkowy (NDRP)			
		rak płaskonabłonkowy	gruczolakorak	rak wielkokomórkowy	rak niedrobnokomórkowy nieokreślony

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%*
Krzakowski 2019					
b.d.	15%	30%	45%	10%	b.d.
Duma 2019					
b.d.	15%	85%			
		25-30%	40%	5-10%	b.d.
Szczeklik 2020					
b.d.	15%	80-85%			
		30%	40%	b.d.	b.d.
Cancer.Net 2021					
b.d.	10-15%	84%			

*odsetek wśród nowotworów niedrobnokomórkowych

Poza drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym rakiem płuca występują także rzadkie nowotwory płuc (<5%), do których należą: rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego (Szczeklik 2020). 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 2020).



*rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego

Rak drobnokomórkowy różni się od raka niedrobnokomórkowego zarówno pod względem biologicznym jak i klinicznym. Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się między innymi wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy, wczesnym rozsiewem w węzłach chłonnych i odległych narządach, wczesnym tworzeniem przerzutów (u większości chorych w chwili rozpoznania), chemiowrażliwością oraz względną promieniowrażliwością (Krzakowski 2019).

Klasyfikacji raka płuca można dokonać również w oparciu o wyniki badania histopatologicznego. Poniżej przedstawiono obowiązującą patomorfologiczną klasyfikację raka płuca wg WHO (Tab. 2).

Tab. 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2019).

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

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 płuc jest palenie tytoniu. Szacuje się, że czynnik ten odpowiada za 90% przypadków zachorowań. 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 zaprzęstały 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 (KRN 2013, Siddiqui 2020).

Wśród czynników ryzyka zachorowania na nowotwór płuc 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 międzybłoniakę 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 2013).

Wzrost ryzyka zachorowania na raka płuc 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 płuc 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 dziedziczna (KRN 2013). 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 2016, ACS 2015, ERS).

Ryzyko zachorowania na nowotwór płuc 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 płuc przypada w ósmej oraz na przełomie szóstej i siódmej dekady życia odpowiednio u mężczyzn i kobiet (Krawczyk 2015).

Rak płuc 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 raka płuc jest również zakażenie wirusem HIV. Szacuje się, że osoby zakażone wirusem HIV mają wyższe ryzyko zachorowania na nowotwór płuc, niż osoby niezakażone, z szacunkowym ryzykiem względnym w zakresie od 2 do 11. Rak płuc 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 młodsi. 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).

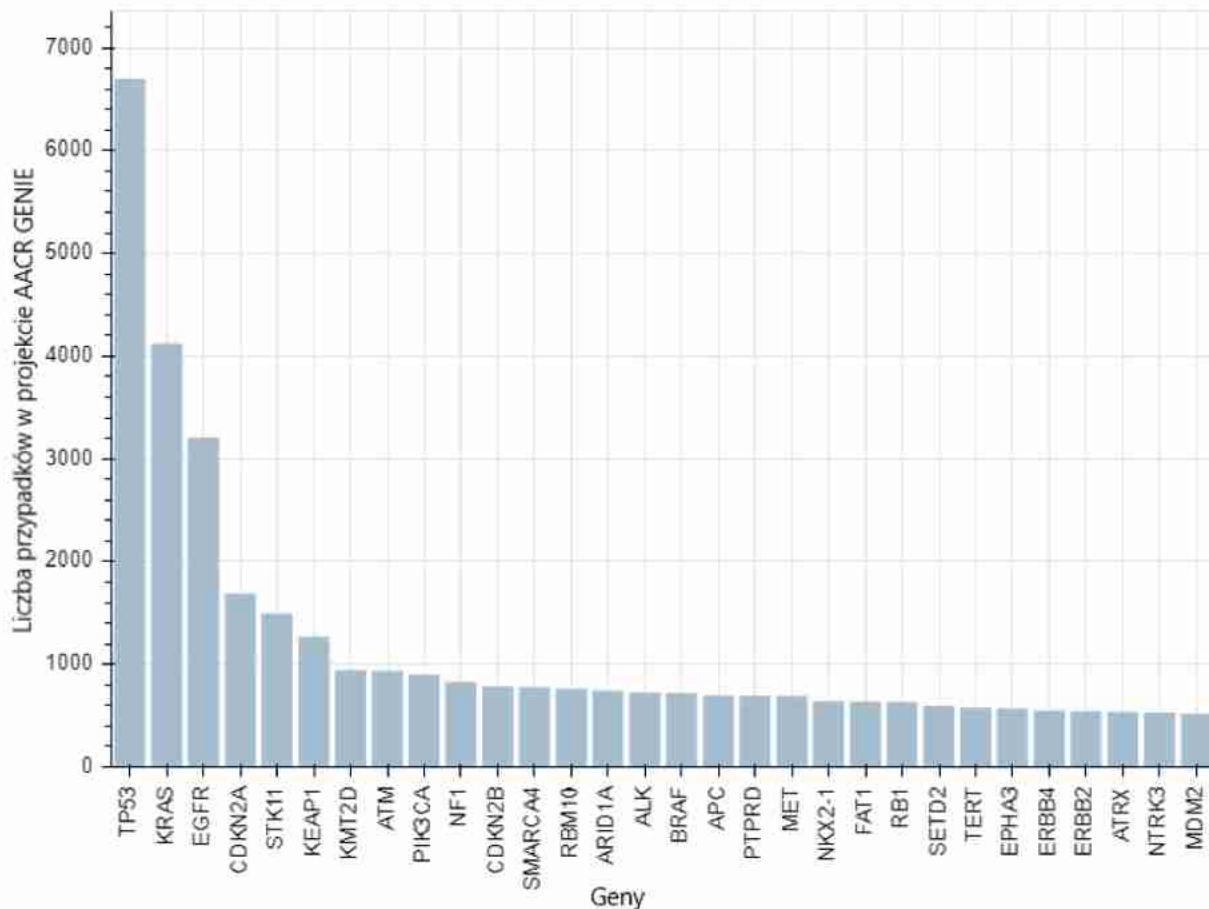
Choroby płuc, takie jak przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc i idiopatyczne zwłóknienie płuc także zwiększają ryzyko wystąpienia raka płuca (Siddiqui 2020).

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 2020). 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 2020). 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).



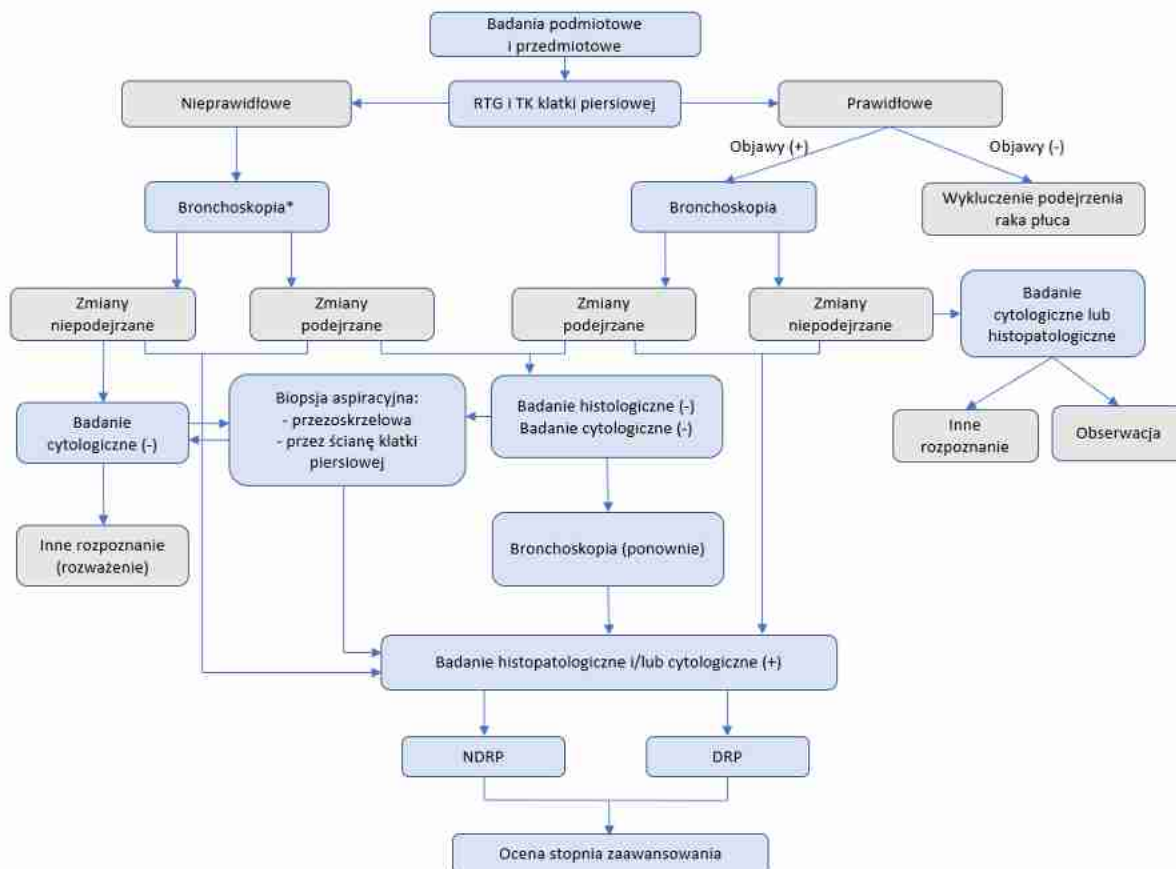
2.1.2 Rozpoznanie i ocena zaawansowania

Procedura diagnostyczna nowotworu płuc obejmuje rozpoznanie oraz określenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Rozpoznanie raka płuc obejmuje:

- badanie podmiotowe (wywiad lekarski, ocena czynników ryzyka rozwoju choroby),
- badanie przedmiotowe (ocena objawów),
- ocenę obrazową,
- ocenę endoskopową dróg oddechowych/bronchofiberoskopię,
- badanie cytologiczne,
- ocenę stanu sprawności,
- ocenę parametrów laboratoryjnych,
- badanie patomorfologiczne,
- badanie molekularne.

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

Ryc. 3. Postępowanie diagnostyczne w raku płuca (Krzakowski 2019).



*w przypadku zmian zlokalizowanych w obwodowych częściach płuc w pierwszym etapie biopsja przez ścianę klatki piersiowej

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 oceny objawów (m.in. kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, patrz podrozdział 2.1.3) oraz dokładnej oceny narażenia na czynniki rozwoju nowotworu tj. czynnego lub biernego narażenia na dym tytoniowy, występowania nowotworów w rodzinie, czy ekspozycji na szkodliwe czynniki środowiskowe (Krzakowski 2019).

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

- objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzeli (asymetria drżenia klatki piersiowej, odgłosu opukowego lub szmeru pęcherzykowego oraz osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukiwania), miejscowy (ogniskowy) świszczący oddech nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowym miejscu,
- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych),
- objawy obecności wysięku opłucnowego (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, zwiększona duszność, powiększony obwód szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i ściany 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 (Krzakowski 2019).

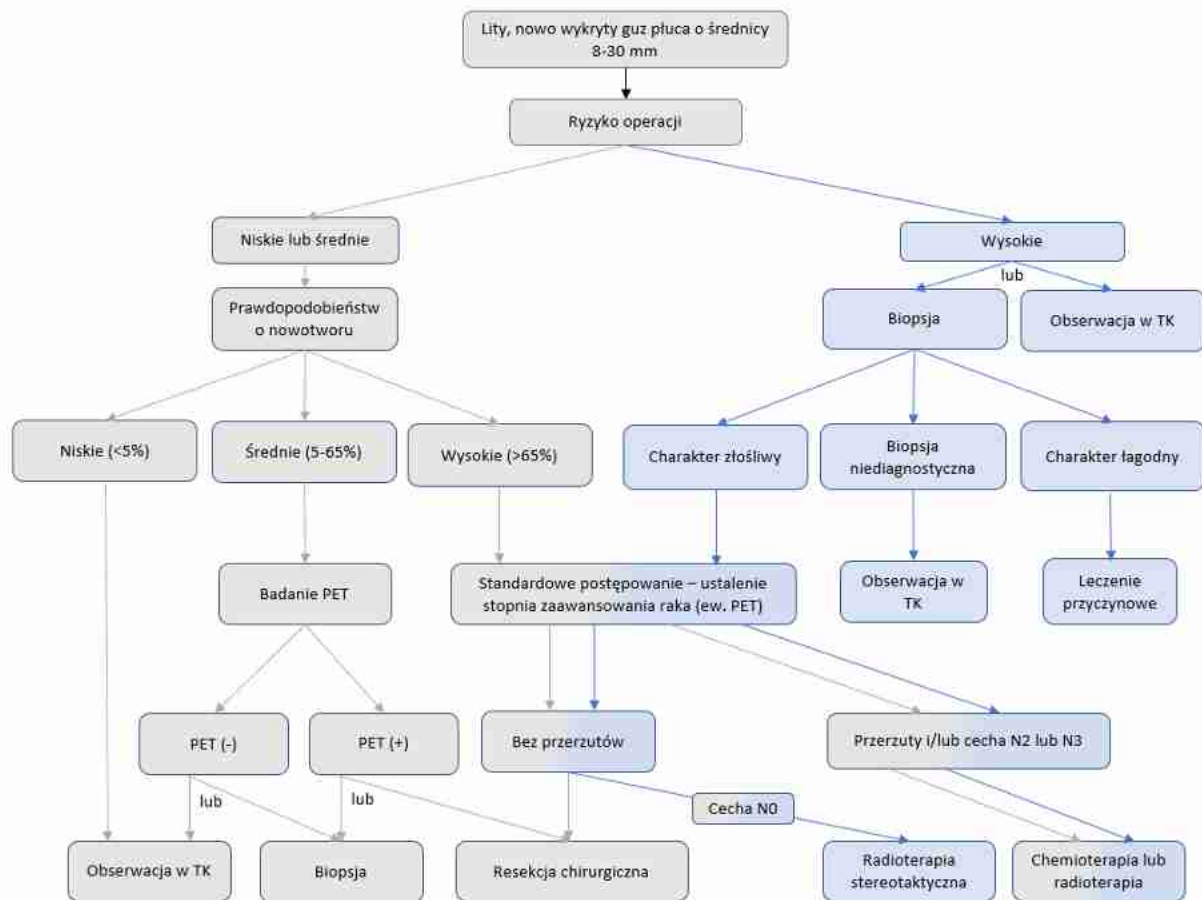
Wystąpienie wyżej wymienionych objawów podczas badania fizykalnego układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka płuca jest bezwzględny wskazaniem do prowadzenia dalszej diagnostyki (Krzakowski 2019).

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 - pozwala na wykrycie zmian radiologicznych spowodowanych przez guza, takich jak: cień okrągły w mięszu płuca, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnek lub śródpiersia, obecność płynu w jamie opłucnowej, uniesienie kopuły przepony po stronie guza związane z porażeniem nerwu przeponowego (prawidłowy RTG klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca),
- 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, Krzakowski 2019, Szczeklik 2020).

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 prawdopodobieństwo złośliwego charakteru zmiany (Krzakowski 2019).

Ryc. 4. Wytyczne postępowania w przypadku wykrycia litego guzka płuca o średnicy 8-30 mm w badaniu TK (Krzakowski 2019).



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 miejscowych zmian wewnątrzskrzelowych, pobieranie materiału do badania mikroskopowego (wycinki ze ściany oskrzela/guza, przezoskrzelowa biopsja płuca i węzłów chłonnych pod kontrolą USG wewnątrzskrzelowej (EBUS), popłuczyny oskrzelowe) (Krawczyk 2015, Krzakowski 2019, Szczeklik 2020).

Badania cytologiczne obejmują przede wszystkim badanie płwociny (obecnie rzadziej wykorzystywane), płynu z jamy opłucnej, popłuczyn 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 2019, 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 (nadojczykowych, 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. wymienione metody nie pozwalają ustalić rozpoznania – zwykle niezbędna jest **torakotomia** (polega na otwarciu ściany klatki piersiowej) (Krawczyk 2015, Szczeklik 2020).

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).

Istotnym elementem w diagnostyce raka płuc jest także **ocena stanu sprawności** pacjentów, która powinna być przeprowadzona z wykorzystaniem skali WHO lub ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (Krzakowski 2019).

W ramach wstępnej diagnozy raka płuca konieczne jest wykonanie odpowiednich **badania 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-płodowego (CEA) lub fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) (Krzakowski 2019).

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 (Krzakowski 2019, Krawczyk 2015).

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględniać określenie cech neuroendokrynych 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 gruczolowe, 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 gruczolowe 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 (Krzakowski 2019).

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 (Krzakowski 2019).

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 odpowiednio u 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 kryzotyningu 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 (Krzakowski 2019). 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) (Krzakowski 2019).

Na podstawie łącznej oceny cech T, N i M określany jest kliniczny stopień zaawansowania NDRP. W Tab. 3 i

Tab. 4 zestawiono odpowiednio szczegółowy sposób klasyfikacji stopnia zaawansowania TNM raka płuca oraz ocenę poszczególnych cech TNM (Krzaczkowski 2019, Szczeklik 2020). 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^o - nowotwór ograniczony do mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca,
- III^o - nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych,
- IV^o - rozsiew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i płuca) (KRN 2013).

Na podstawie badania histologicznego ustala się stopień złośliwości nowotworu (Krzakowski 2019, Szczeklik 2020). W momencie rozpoznania NDRP odsetek pacjentów w stadiach I-II, III i IV wynosi odpowiednio około 25%, 35% i 40%. (Krzakowski 2019)

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% (Krzakowski 2019, Szczeklik 2020).

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) (Krzakowski 2019).

Tab. 3. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2020).

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny (T)	
Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach 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:

	<ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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	mnoгие 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. 4. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Szczeklik 2020).

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

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

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 - występującą 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 uwiadaczających 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 rako-wiaka, zespół Schwartz-Barttera (nadmierne wydzielanie hormonu antydiu-retycznego - 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 ru-mieniowaty układowy), twardzina układowa,
 - kostne - osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate,
 - naczyniowe - wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebak-teryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia,
 - hematologiczne - niedokrwistość, DIC (zespół rozsianego krzepnięcia we-wnątrznaczyniowego) (Krawczyk 2015, KRN 2013, Krzakowski 2019, Szczeklik 2020).

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% 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% pacjentów. Najgorzej rokującą grupę stanowią chorzy w IV stadium zaawansowania, u których mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy (Szczeklik 2020). Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji TNM (Szczeklik 2020).

Stadium zaawansowana 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. 20%
IV	b.d.*

*mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy

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 2021). Dane dotyczące 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP zdiagnozowanych w

latach 2010-2016 z uwzględnieniem zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu płuc wg klasyfikacji SEER (Cancer.Net 2021).

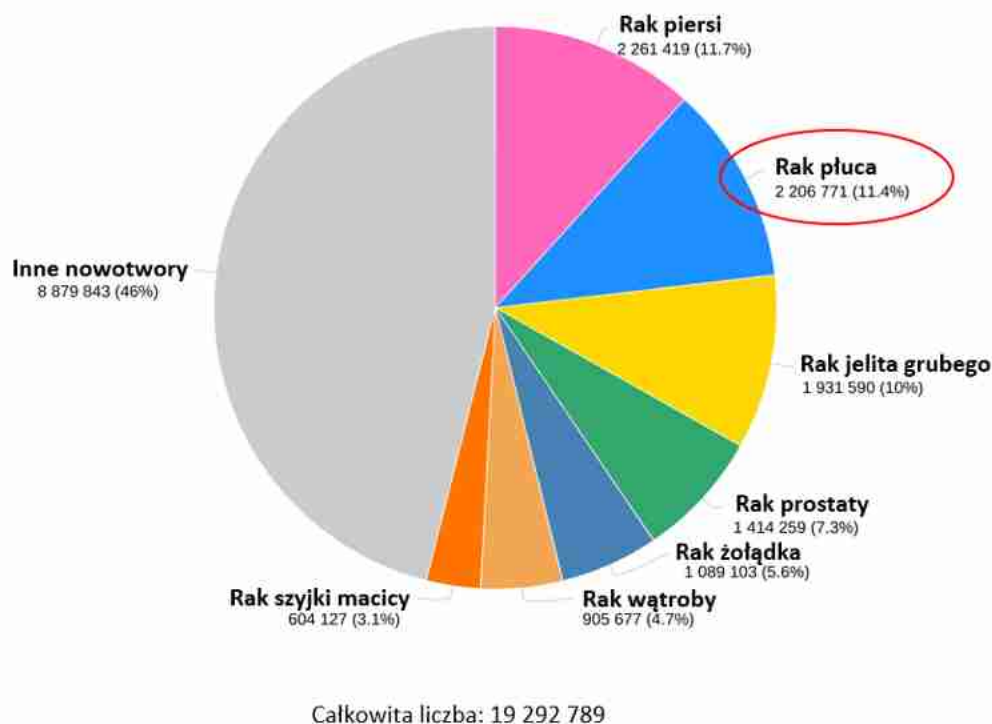
Klasyfikacja SEER	Odsetek 5-letnich przeżyć
lokalny NDRP	63%
regionalny NDRP	35%
NDRP z przerzutami odległymi	7%
NDRP ogółem	25%

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

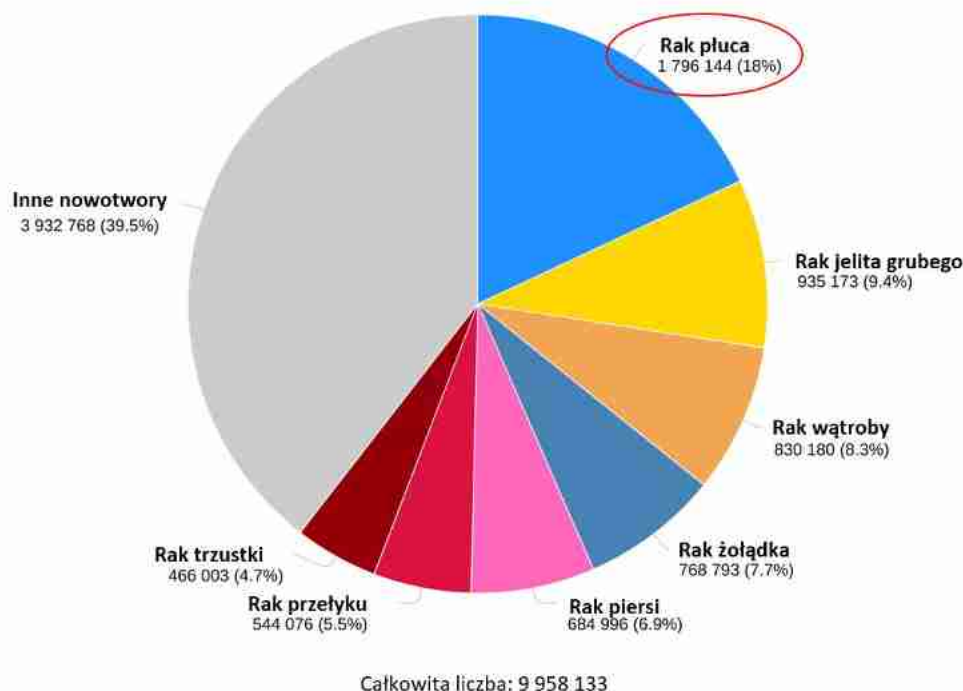
2.1.4.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie

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. 5). 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. 6) (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 5. Liczba zachorowań z powodu raka na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).



Ryc. 6. Liczba zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2020 roku (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. 7.

Tab. 7. 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. 8 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca w 11 krajach Unii

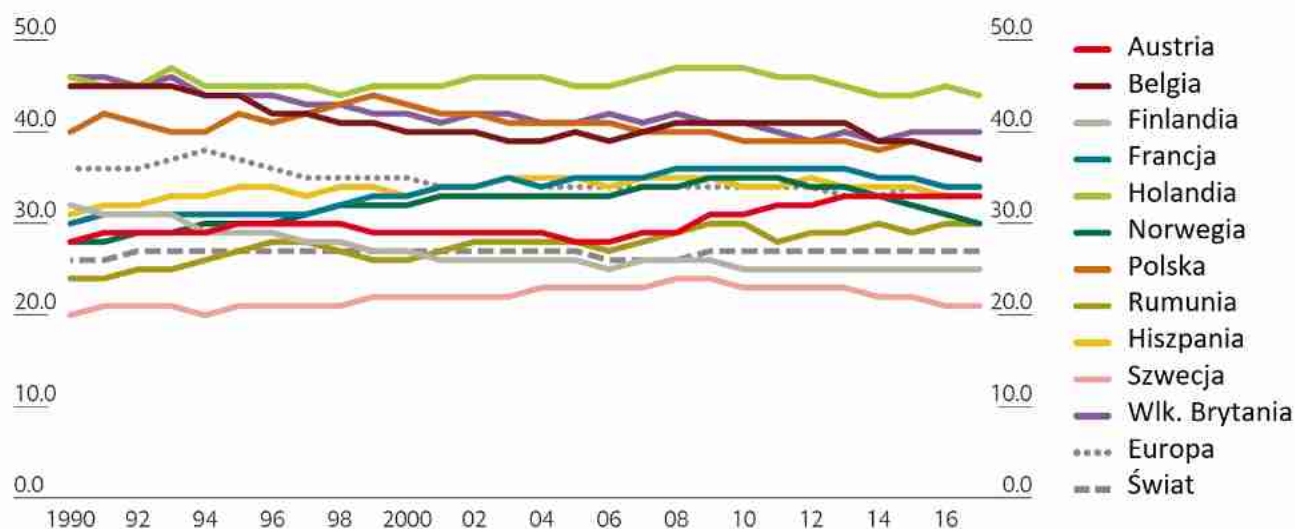
Europejskiej. Na podstawie wyników analizy wskazano, iż krajem o najniższym wskaźniku zachorowalności jak również z najniższą śmiertelnością jest Szwecja. Z kolei w Holandii odnotowano najwyższy współczynnik zachorowalności, podczas gdy w Polsce zarejestrowano najwyższy wskaźnik umieralności (EIU 2019).

Tab. 8. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zapadalności i umieralności z powodu raka płuca w 11 krajach UE (EIU 2019).

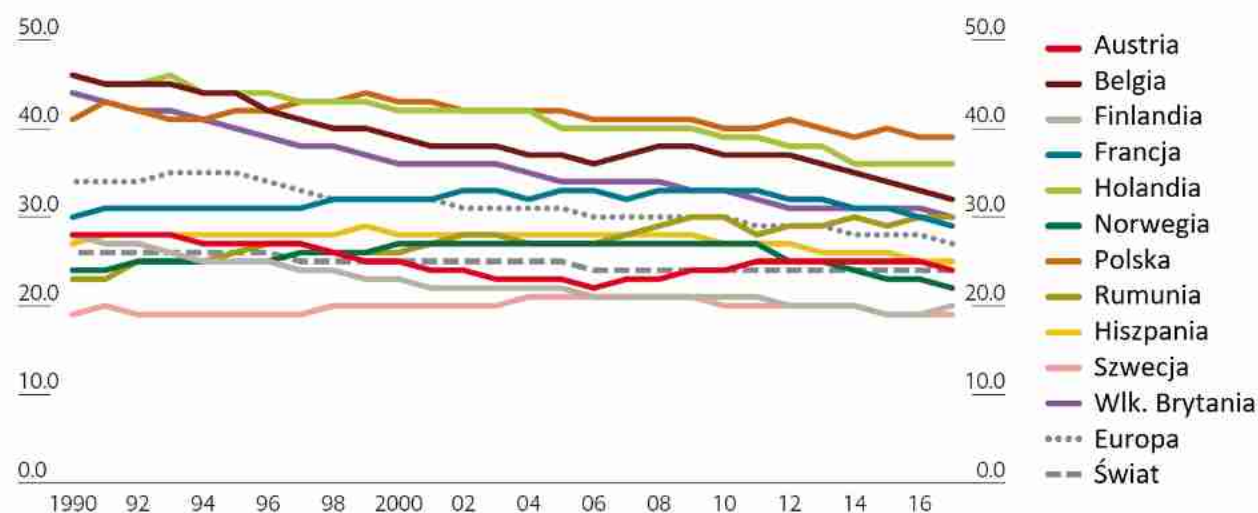
Kraj/Region	Zapadalność (wsp./na 100 tys.)	Umieralność (wsp./na 100 tys.)
Austria	33	24
Belgia	37	32
Finlandia	25	20
Francja	34	29
Holandia	44	36
Norwegia	30	22
Polska	37	39
Rumunia	30	30
Hiszpania	33	25
Szwecja	21	19
Wlk. Brytania	40	30
Europa	33	27
Świat	27	24

Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności na raka płuca w latach 1990-2017 w krajach europejskich przedstawiono odpowiednio na Ryc. 7 i Ryc. 8. 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. 7. Wskaźniki zapadalności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).



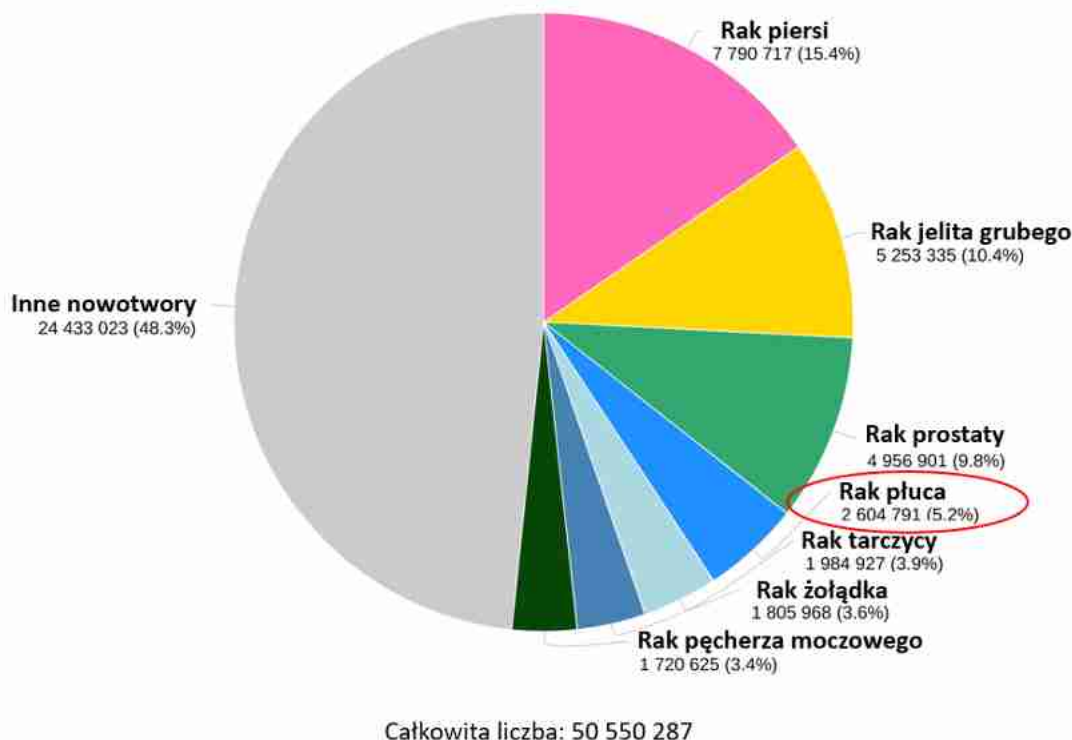
Ryc. 8. Wskaźniki umieralności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).



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. 9). Jednoroczna i trzyletnia chorobowość na świecie w 2020 roku wynosiła odpowiednio 1,17 mln i ponad 2,11 mln (Tab. 9) (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 9. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (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 wynosiła 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. 9.

Tab. 9. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 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. 10 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).

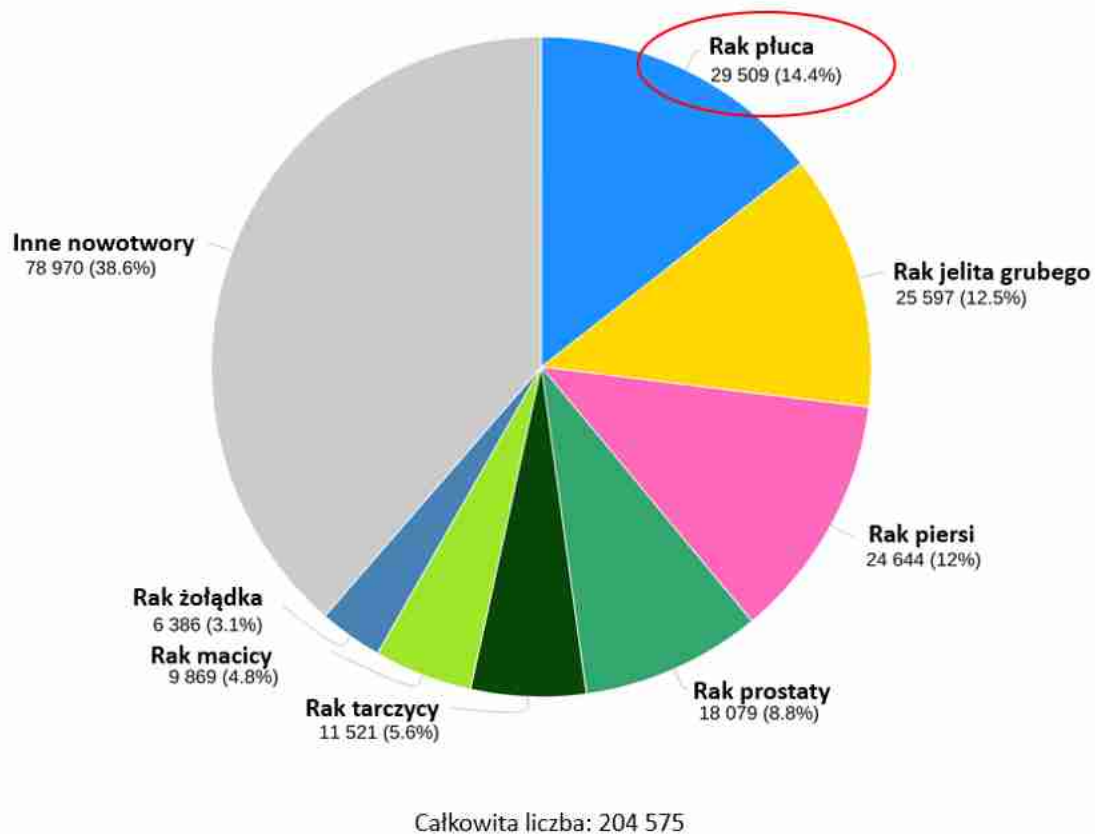
Tab. 10. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku chorobowości na raka płuca w 11 krajach EU (EIU 2019).

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

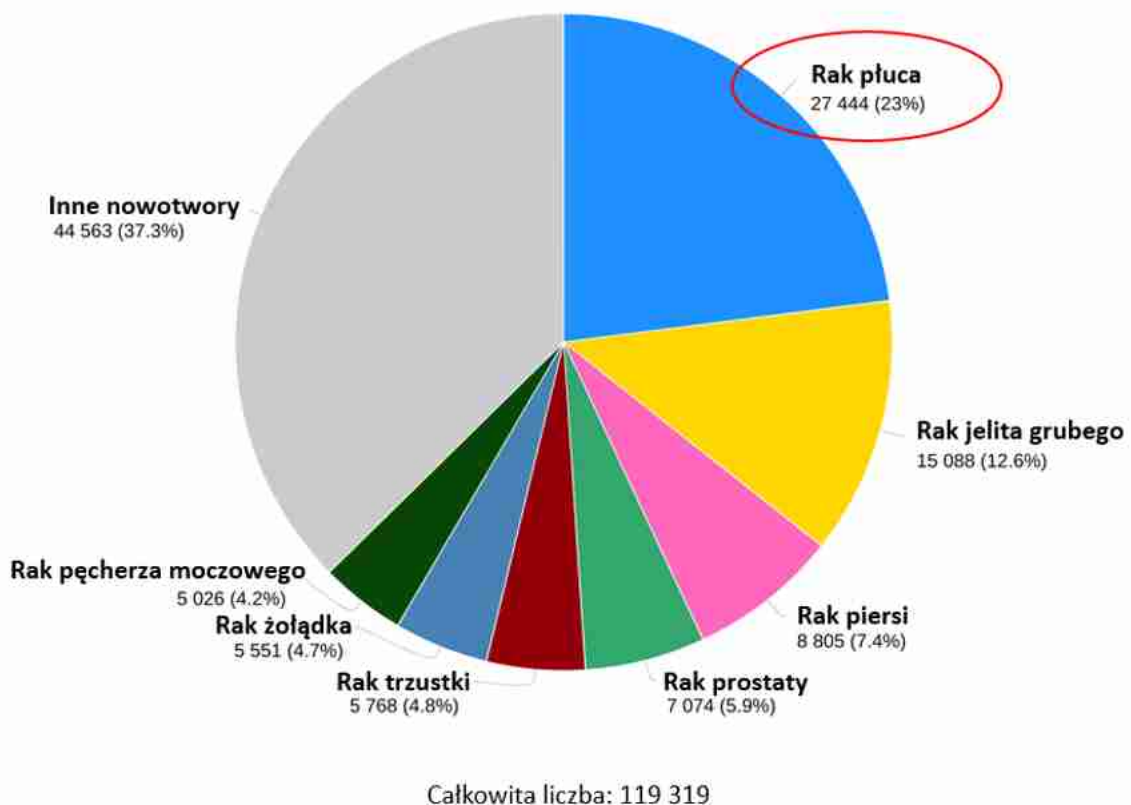
2.1.4.3 Zapadalność i umieralność w Polsce

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. 10). 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. 11). 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. 11.

Ryc. 10. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).



Ryc. 11. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).



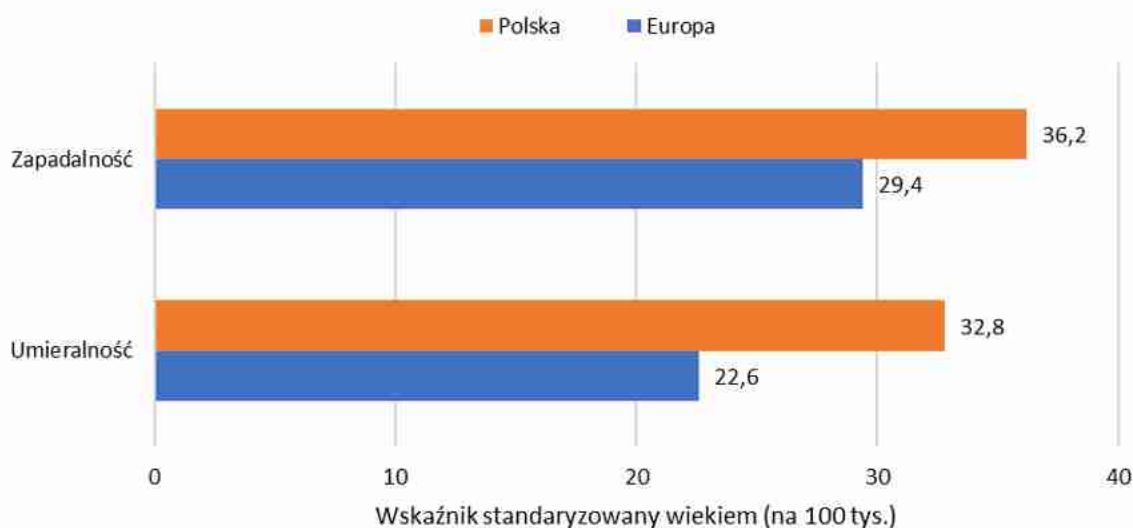
Tab. 11. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

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. 12) (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 12. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020).



Według danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2018 roku odnotowano 21 226 zachorowań oraz 23 695 zgonów z powodu raka płuca. Liczby zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2018 zestawiono w Tab. 12. Rokrocznie w latach 2010-2018 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 2010-2018 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.

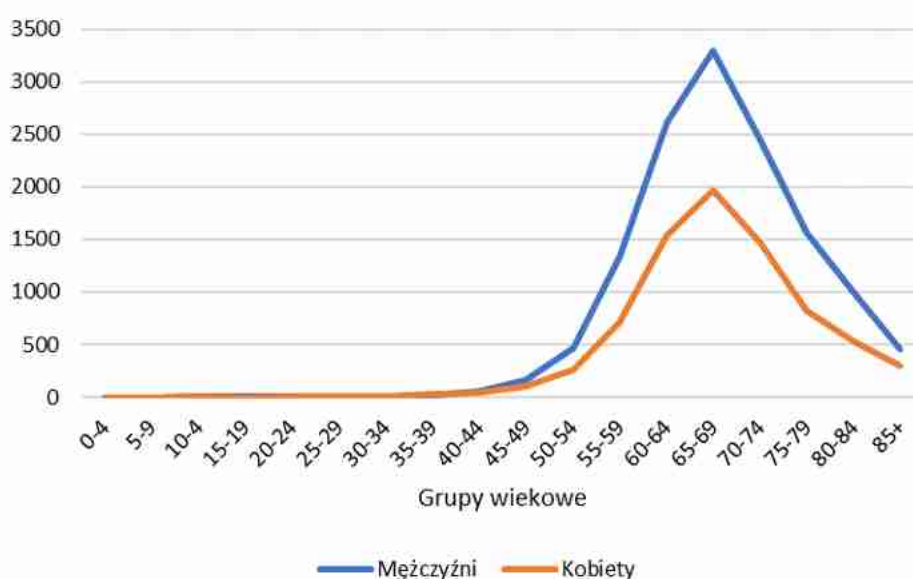
Tab. 12. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2018 (KRN).

Populacja	Rok									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Zapadalność										
Ogółem	20832	20805	21837	21524	22003	21963	22196	21545	21226	
Mężczyźni	14794	14522	15177	14609	14681	14460	14466	13798	13425	
Kobiety	6038	6283	6660	6915	7322	7503	7730	7747	7801	

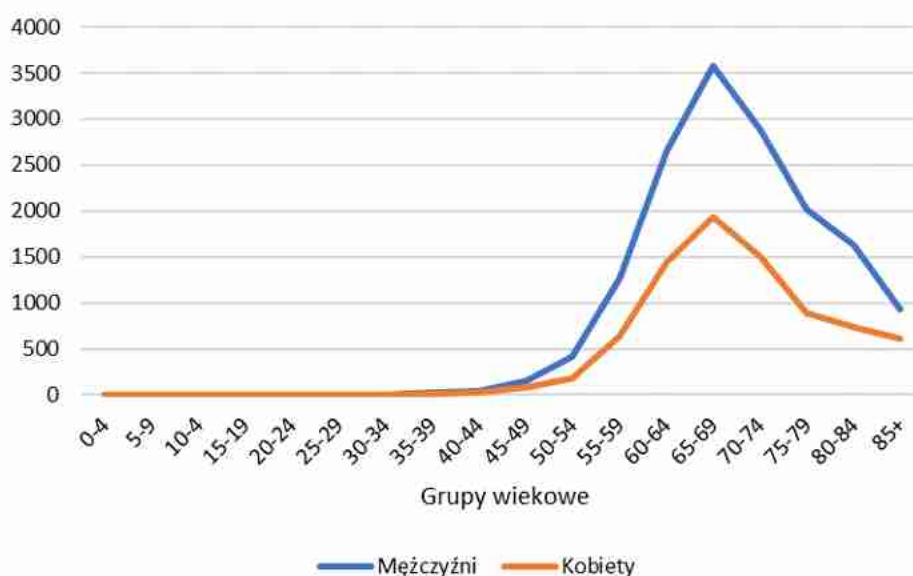
Zgony									
Ogółem	22348	22216	22616	22628	23176	23713	23812	23324	23695
Mężczyźni	16187	15961	16182	15981	15827	16238	16177	15499	15619
Kobiety	6161	6255	6434	6647	7349	7475	7635	7825	8076

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 najczęściej zachorowań i jednocześnie najczęściej 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. 13 i Ryc. 14.

Ryc. 13. Liczby zachorowań na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2018 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2020).



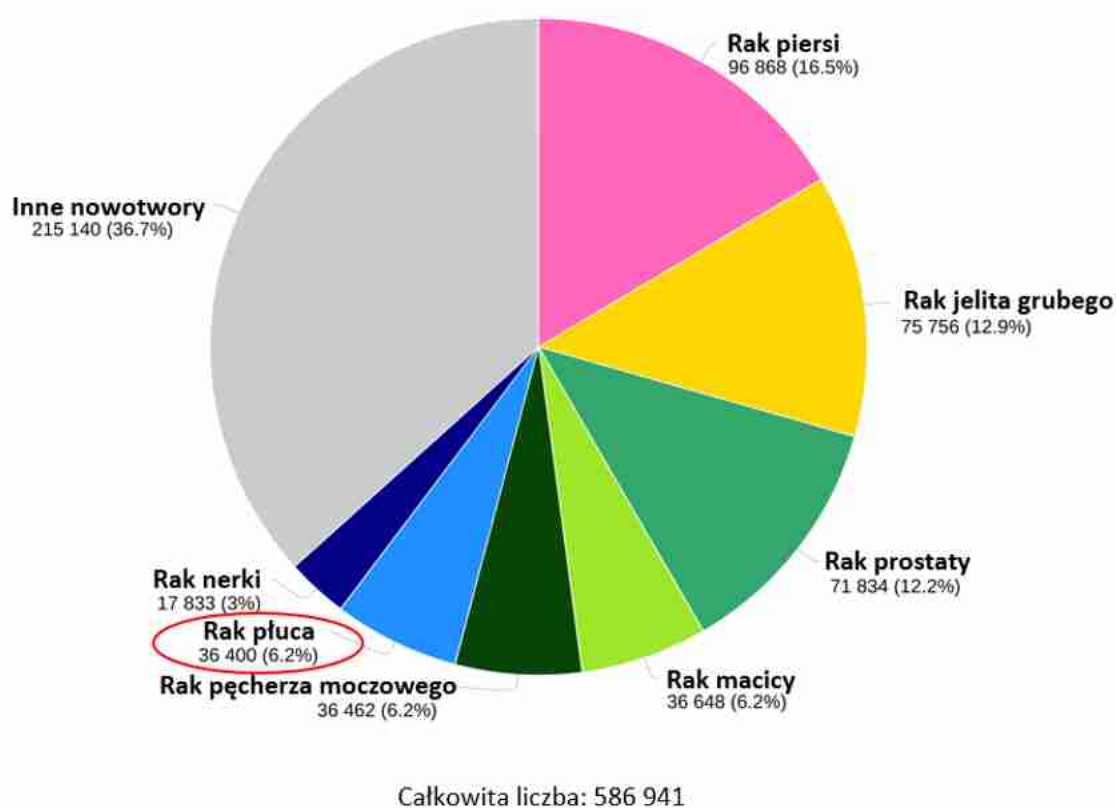
Ryc. 14. Liczby zgonów na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2018 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2020).



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. 15). 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. 13) (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 15. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).



Tab. 13. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-rocznej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

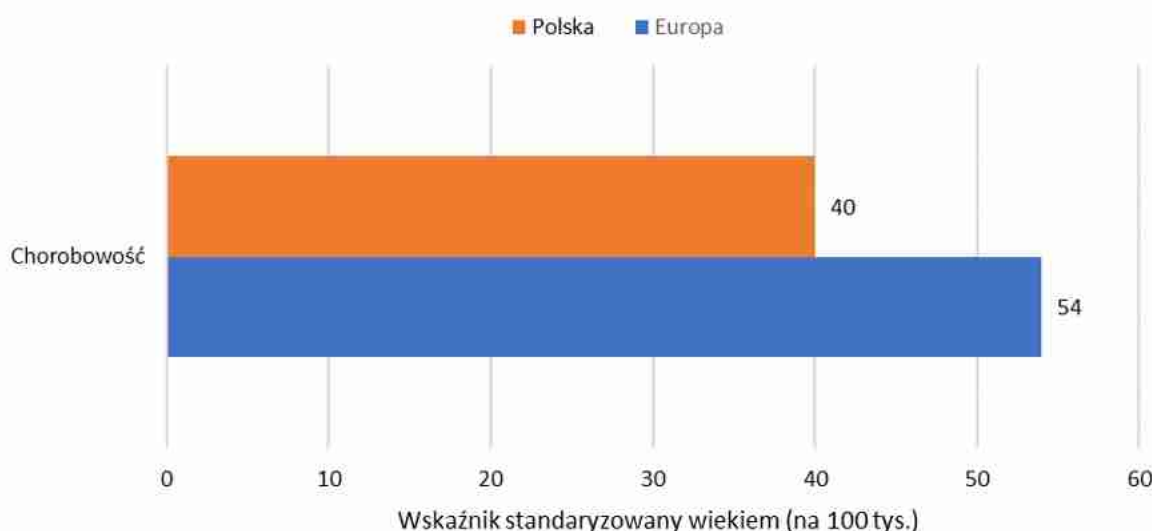
Populacja	Rak płuca	NDRP*
1-roczna chorobowość		
Ogółem	16 618	14 125
Mężczyźni	9 913	8 426
Kobiety	6 705	5 699
3-letnia chorobowość		
Ogółem	29 731	25 271
Mężczyźni	17 234	14 649
Kobiety	12 497	10 622

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. 16) (EIU 2019).

Ryc. 16. 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 Tab. 14.

Tab. 14. 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. 15. 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. 15. 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

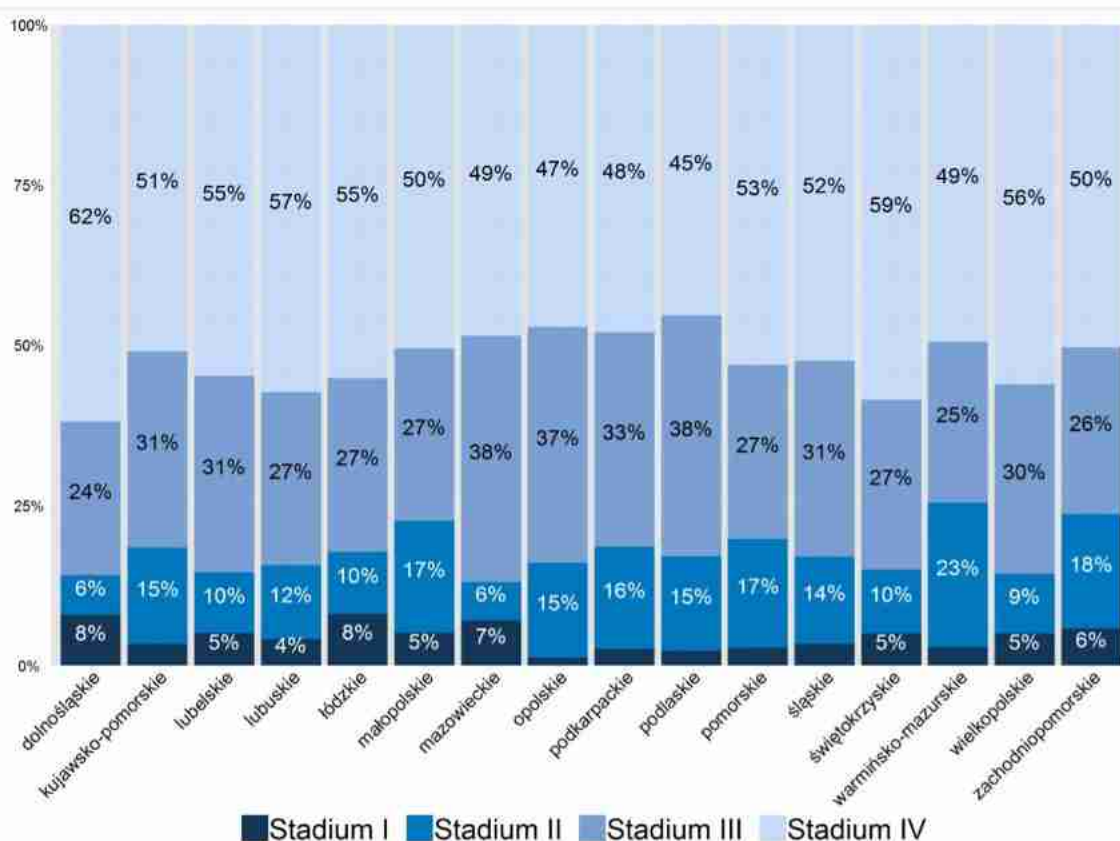
2.1.4.5 Rokowanie w Polsce

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 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. 17 (MPZ 2015).

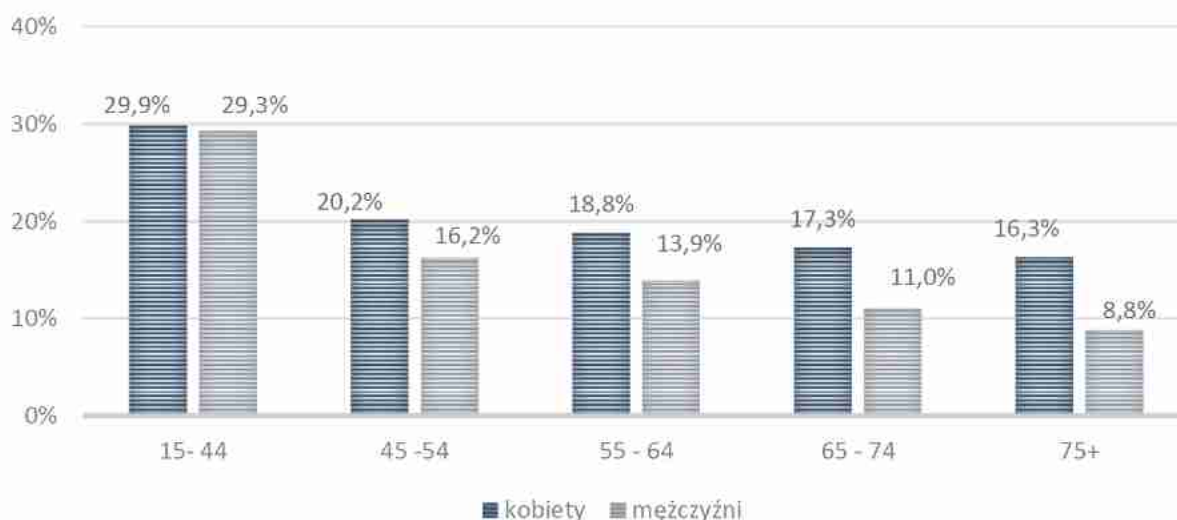
Ryc. 17. Struktura zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu płuca wg województw w Polsce w 2012 roku (MPZ 2015).



Na podstawie wyników badania Eurocare-5 z 2013 roku na Ryc. 18 przedstawiono wskaźniki 5-letniego przeżycia względnych 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 względnych 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 względnych 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. 18. 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. 16.

Tab. 16. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych raka z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 w Polsce zdiagnozowanych w latach 1999-2010 (Wojciechowska 2017).

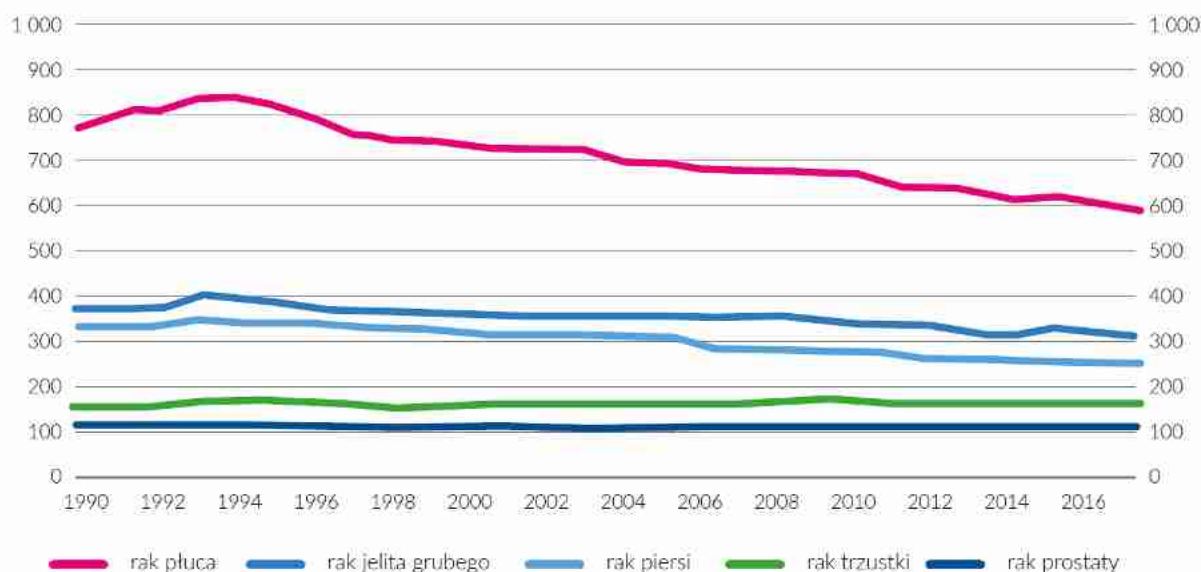
Diagnoza, lata	Mężczyźni			Kobiety		
	Liczba	Wskaźnik	95% CI	Liczba	Wskaźnik	95% CI
1999-2001	38 438	11,3	11,0-11,7	10 160	16,8	16,0-17,5
2002-2004	39 505	11,8	11,4-12,1	11 750	17,5	16,8-18,2
2005-2007	40 306	13,8	13,4-14,1	13 921	19,3	18,6-20,0
2008-2010	40 243	12,6	12,2-12,9	16 226	18,5	17,9-19,2

2.1.4.6 Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny polskiego społeczeństwa. Skalę tego problemu odzwierciedla liczba zachorowań (29,5 tys.), zgonów (ponad 27 tys.) oraz osób żyjących z chorobą nowotworową (36,4 tys. z 5-letnią chorobowością) w ostatnim tj. 2020 roku.

Rak płuca w Europie stanowi znacznie większe obciążenie niż pozostałe nowotwory (Ryc. 19). 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. 19. Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY/100 tys.) (EIU 2019).



W Tab. 17 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanych pod względem wieku lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALY) z powodu raka płuca w 11 krajach Unii Europejskiej. DALY stanowi wskaźnik epidemiologiczny stosowany do określenia stanu zdrowia danego społeczeństwa, pozwalający dokładnie śledzić i rejestrować skutki chorób (upośledzenie, inwalidztwo), uwzględniając lata życia utracone z powodu przedwczesnej śmierci oraz zachorowalności (tj. niepełnosprawności i złego stanu zdrowia). Na podstawie wyników analizy wskazano, iż krajem o najniższym współczynniku DALY jest Szwecja. Z kolei najwyższy współczynnik DALY zarejestrowano w Polsce (EIU 2019).

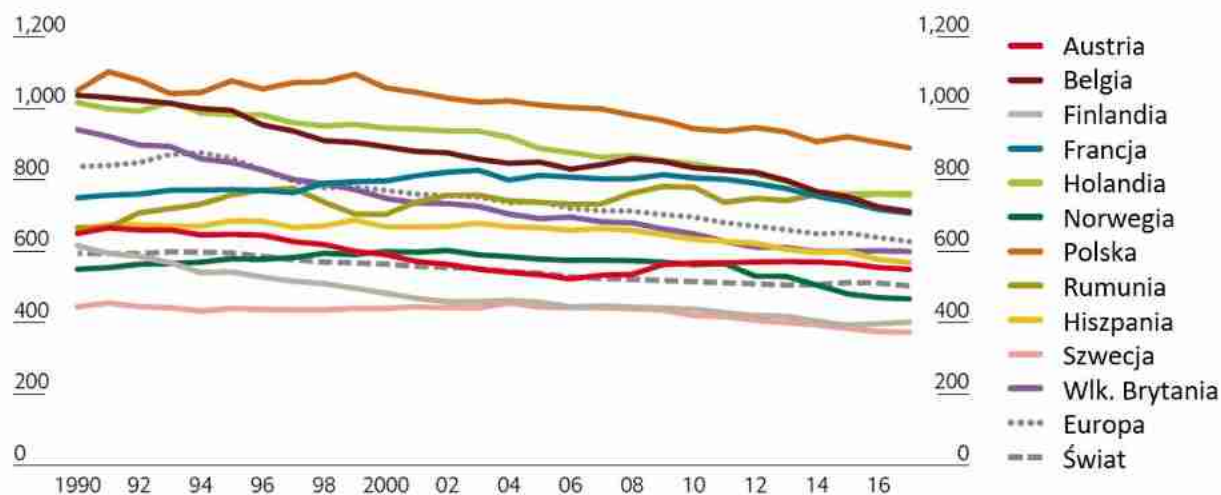
Tab. 17. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanych pod względem wieku lat życia skorygowanych o niepełnosprawność z powodu raka płuca w 11 krajach EU (EIU 2019).

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

Obciążenie rakiem płuc w latach 1990-2017 w krajach europejskich, mierzone za pomocą DALY, przedstawiono na Ryc. 20. 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. 20. 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.

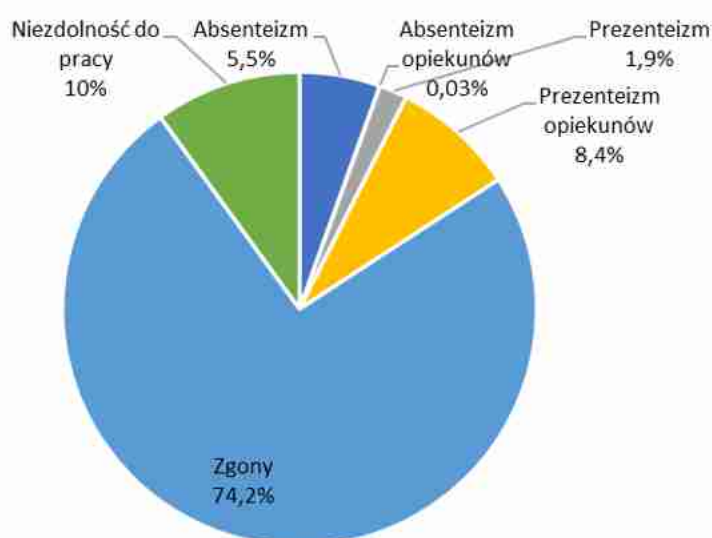
Wyniki badań przeprowadzonych pod redakcją naukową prof. dr hab. Eweliny Nojszewskiej dotyczących oszacowania kosztów pośrednich nowotworu złośliwego oskrzela i płuca w Polsce w latach 2012, 2015 i 2017, na podstawie danych z publikacji lub otrzymanych od Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), Kasy Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (KRUS), Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), a także licznych opracowań naukowych przedstawiono w Tab. 18 (Nojszewska 2019).

Całkowite koszty pośrednie nowotworu oskrzela i płuca w Polsce w latach 2012, 2015 i 2017 wyniosły odpowiednio 3 mld 202 mln zł, 3 mld 49 mln (zmniejszenie kosztów) 3 mld 269 mln (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. 21) (Nojszewska 2019).

Tab. 18. 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. 21. 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. 19. 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. 22) (Nojszewska 2019).

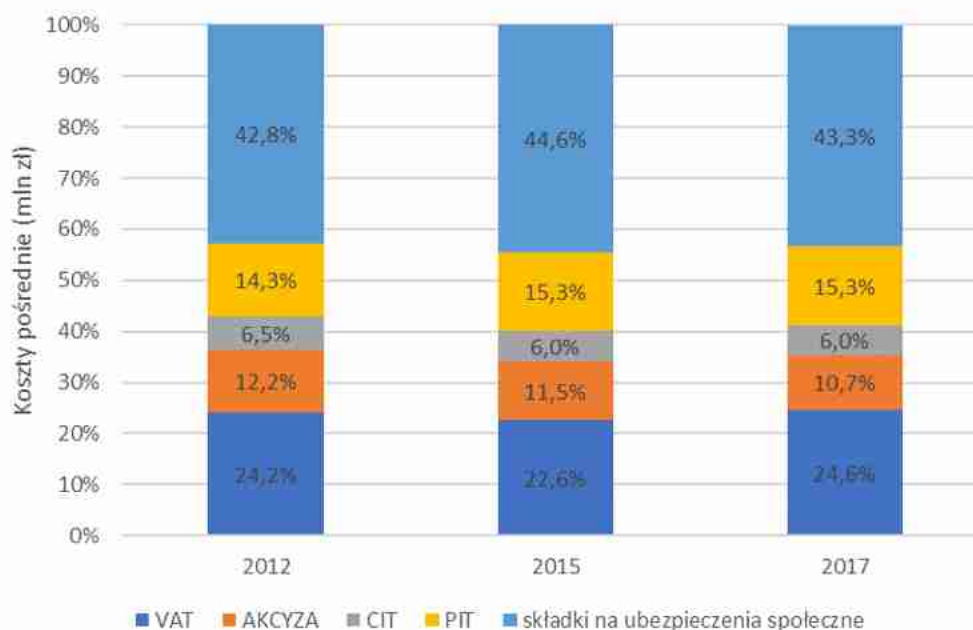
Tab. 19. Utracone na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne (Nojszewska 2019).

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



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 miąższu 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 pemetrekse. Stosowanie karboplatyny (zamiast cisplatyny) w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami można rozważyć jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetrekse są zarejestrowane tylko w skojarzeniu z cisplatyną). Schematy bez pochodnych platyny można rozważyć 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. winolobina) (Chrostowska-Wynimko 2017, Krzakowski 2019).

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 niepłaskonabłokowym zastosowanie leczenia podtrzymującego pemetrekse- dem 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, Krzakowski 2019).

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 osimertynybu. Do innych rekomendowanych interwencji należą erlotynib, afatynib, gefitynib, dakomitynib, erlotynib z ramucyrumabem lub erlotynib z bewacyzumabem. U chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego 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 (Krzakowski 2019, MP 2021, NCCN 2022).

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), niwolumab (inhibitor PD-1), cemiplimab (inhibitor PD-1) (MP 2021, Krzakowski 2019, NCCN 2022).

Podsumowując, leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej leczenie [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] U pacjentów z aktywującymi 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 (Krzakowski 2019).

Pełne wyleczenie w odniesieniu do pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca jest wyjątkowo rzadkie, stąd 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

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia NDRP ██████████ przeprowadzono w dniu 30.05.2022 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowywaniem wytycznych klinicznych.

Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące I linii leczenia pacjentów z NDRP ██████████ z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2022 roku,
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2022 roku,
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2021 roku,
- *American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario* (ASCO/CCO) z 2020 roku,
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2020 roku,
- *Italian Association of Medical Oncology* (AIOM) z 2019 roku,
- *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM, hiszp. *Sociedad Española de Oncología Médica*) z 2019 roku.

W Tab. 20 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Z racji tego, że cemiplimab w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca zarejestrowany został przez FDA 22.02.2021 roku preparat uwzględniono wyłącznie w najnowszych wytycznych opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2022). Według wytycznych NCCN cemiplimab rekomendowany jest w I linii leczenia pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$), brakiem innych mutacji aktywujących, bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 oraz w stanie sprawności PS: 0-2 (rekomendacja I kategorii tj. w oparciu o wysoki poziom dowodów, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący tego, że interwencja jest odpowiednia).

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych w I linii leczenia pacjentów z NDRP ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Do innych opcji leczenia wskazywanych przez wytyczne w I linii leczenia NDRP (poza cemiplimabem opisanym wyżej) należą:

- atezolizumab w monoterapii (ESMO 2020, NCCN 2022, NICE 2021) oraz w skojarzeniu z chemioterapią tj. atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel/paklitaksel związany z albuminą (ASCO/CCO 2020, NCCN 2022, SEOM 2019) lub atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (ASCO/CCO 2020),

- niwolumab wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią tj. niwolumab + ipilimumab + pemetreksed/paklitaksel (w zależności od typu histologicznego NDRP) + karboplatyna/cisplatyna (NCCN 2022) lub niwolumab + ipilimumab (NCCN 2022).

Tab. 20. Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia NDRP [REDAKTOWANE], z ekspresją PD-L1 ≥50%, bez mutacji w genie EGFR i abberacji w genach ALK i ROS1 wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p>NDRP [REDAKTOWANE], I linia leczenia, ekspresja PD-L1 ≥50%, bez mutacji w genie EGFR i abberacji ALK</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>I - dowody naukowe uzyskane z dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz randomizowanych badań klinicznych,</p> <p>II - dowody naukowe uzyskane z dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (nierandomizowane badania kohortowe),</p> <p>III - dowody naukowe uzyskane z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub badań kliniczno-kontrolnych,</p> <p>IV - dowody naukowe uzyskane z doświadczeń klinicznych i/lub ekspertów, opinii.</p> <p><u>Kategoria rekomendacji:</u></p> <p>A - wskazania jednoznacznie potwierdzone i absolutnie użyteczne w praktyce klinicznej,</p> <p>B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej,</p> <p>C - wskazania ustalane indywidualnie.</p>
NCCN 2022 (USA)	<p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP - opcje leczenia początkowego (I linia)</u></p> <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 0-1 bez przeciwwskazań do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (kategoria 1), ○ pembrolizumab + cisplatyna + pemetreksed (kategoria 1), • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (kategoria 1), ○ atezolizumab + karboplatyna + palitaksel związany z albuminą, ○ niwolumab + ipilimumab, ○ niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1). <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 2</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna + pemetreksed, • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna + palitaksel związany z albuminą, ○ karboplatyna + docetaksel, ○ karboplatyna + etopozyd, ○ karboplatyna + gemcytabina, ○ karboplatyna + palitaksel, • terapie zalecane w określonych przypadkach <ul style="list-style-type: none"> ○ palitaksel związany z albuminą, ○ docetaksel, ○ gemcytabina, ○ gemcytabina + docetaksel, ○ gemcytabina + winorelbina, ○ paklitaksel, ○ pemetreksed. <p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP - opcje leczenia początkowego (linia)</u></p> <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 0-1 bez przeciwwskazań do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (kategoria 1), ○ pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą (kategoria 1), • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab, ○ niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 1). <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą, ○ karboplatyna + gemcytabina, ○ karboplatyna + paklitaksel • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna + docetaksel, ○ karboplatyna + etopozyd, • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ palitaksel związany z albuminą, ○ docetaksel, ○ gemcytabina, ○ gemcytabina + docetaksel, ○ gemcytabina + winorelbina, ○ palitaksel. <p><u>Leczenia pacjentów z mutacją BRAF V600F, I linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ dabrafenib + trametynib, • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ vemurafenib lub dabrafenib u pacjentów wykazujących brak tolerancji względem terapii dabrafenib + trametynib, ○ standardowa terapia gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego. <p><u>Leczenie pacjentów z fuzją genów NTRK1/2/3, I linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ larotrectynib,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ entrectynib, • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ standardowa terapia gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego. <p><u>Leczenie pacjentów z mutacją MET ekson 14, I linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ campatynib, ○ tepotynib, • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ kryzotynib, ○ standardowa terapia gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego. <p><u>Leczenie pacjentów z rearanżacji RET, I linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ selpercatynib, ○ pralsetynib, • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantyn, • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ standardowa terapia gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego. <p><u>Leczenie pacjentów z ekspresją PD-L1 (≥50%), brakiem innych mutacji aktywujących i bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1, I linia, stan sprawności PS: 0-2</u></p> <p><u>Nieplaskonabłonkowy NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (kategoria 1), ○ karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1), ○ atezolizumab (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc (kategoria 1), • inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna + paklitaksel + bewacizumab + atezolizumab (kategoria 1), ○ karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą + atezolizumab, ○ niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1). <p><u>Płaskonabłonkowy NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (kategoria 1), ○ karboplatyna + paklitaksel/ paklitaksel związany z albuminą + pembrolizumab (kategoria 1), ○ atezolizumab (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc (kategoria 1), • inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 1), • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1). <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u> Kategoria 1 - w oparciu o wysoki poziom dowodów, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący tego, że interwencja jest odpowiednia,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Kategoria 2A - w oparciu o niższy poziom dowodów, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący tego, że interwencja jest odpowiednia, Kategoria 2B - w oparciu o niższy poziom dowodów, występuje konsensus NCCN dotyczący tego, że interwencja jest odpowiednia, Kategoria 3 - w oparciu i jakikolwiek poziom dowodów, występuje niezgodność NCCN dotycząca tego, że interwencja jest odpowiednia.</p>
<p>NICE 2021 (Wlk. Bryt.)</p>	<p><u>Zaawansowany płaskonabłonkowy NDRP: ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa</u> <u>I linia leczenia, ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$</u> <u>Monoterapia atelizumabem</u> Atezolizumab rekomendowany jest jako opcja dla nieleczzonego NDRP z przerzutami u dorosłych, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz, • nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR lub ALK, • firma dostarcza atezolizumab zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p><u>Pembrolicumab</u> Pembrolizumab rekomendowany jest jako opcja dla nieleczzonego NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ u dorosłych pacjentów, bez mutacji w genie EGFR lub ALK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia pembrolizumabem zostaje przerwana po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej w przypadku progresji choroby, • firma dostarcza pembrolizumab zgodnie z umową o dostępie komercyjnym. <p><u>Pembrolicumab z karboplatiną i paklitakselem</u> Pembrolizumab, z karboplatiną i paklitakselem, jest zalecany do stosowania w ramach <i>Cancer Drugs Fund</i> jako alternatywa dla nieleczzonego płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u dorosłych tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia pembrolizumabem zostaje przerwana po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej w przypadku progresji choroby, • firma dostarcza pembrolizumab zgodnie z umową typu <i>managed access agreement</i>. <p>Zalecenie to nie ma na celu wpływu na leczenie pembrolizumabem z karboplatiną i paklitakselem, które rozpoczęto w NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby, które otrzymały leczenie wykraczające poza to zalecenie, mogą kontynuować bez zmian w ustaleniach dotyczących finansowania, które miały dla nich miejsce przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki one i ich lekarz z NHS nie uznają za stosowne zaprzestania leczenia.</p> <p><u>Zaawansowany niepłaskonabłonkowy (stadia IIIB i IV) NDRP: PD-L1 $\geq 50\%$ (brak mutacji w genach, białka fuzyjnego lub biomarkera)</u> <u>Monoterapia atelizumabem</u> Atezolizumab rekomendowany jest jako opcja dla nieleczzonego NDRP z przerzutami u dorosłych, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz, • nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR lub ALK, • firma dostarcza atezolizumab zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p><u>Pembrolicumab z karboplatiną i paklitakselem</u> Pembrolizumab, z karboplatiną i paklitakselem, jest zalecany jako opcja dla nieleczzonego, przerzutowego, niepłaskonabłonkowego NDRP u dorosłych pacjentów, u których nie występują mutacje w genie EGFR lub ALK, tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia pembrolizumabem zostaje przerwana po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej w przypadku progresji choroby, • firma dostarcza pembrolizumab zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p><u>Pembrolicumab</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>nie mają przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii (takich jak ciężko choroba autoimmunologiczna lub przeszczep narządu) (I, A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab stanowi obiecującą opcję leczenia pierwszego rzutu u chorych z NDRP z wysokim PD-L1 (I, B). <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I - przynajmniej jedno duże randomizowane, kontrolowane badanie o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności,</p> <p>II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzaniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność,</p> <p>III - Prospektywne badania kohortowe,</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne,</p> <p>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A - silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane,</p> <p>B - silnie lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane,</p> <p>C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itd.), opcjonalnie,</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, ogólnie nie zalecane,</p> <p>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane.</p>
<p>AIOM 2019 (Włochy)</p>	<p><u>I linia leczenia zaawansowanego NDRP, bez mutacji aktywujących dla leczenia celowanego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z dzikim typem EGFR/ALK, zaawansowanym NDRP i PD-L1 $\geq 50\%$ jako leczenia I linii powinien zostać rozważony pembrolizumab (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja: silne za). <p><u>Jakość dowód naukowych:</u></p> <p>Wysoka (wysoki stopień pewności wyników badania) - wysokie prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych,</p> <p>Umiarkowana (umiarkowany stopień pewności wyników badania) - umiarkowane prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, ale możliwość że jest to istotnie różne jest ograniczona,</p> <p>Niska (niski stopień pewności wyników badania) - ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z wysokim prawdopodobieństwem, że są one zupełnie inne,</p> <p>Bardzo niska (bardzo niski stopień pewności wyników badania) - bardzo niskie prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z wysokim prawdopodobieństwem, że są one zupełnie inne.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p>Silne za - interwencja powinna być rozważona jako leczenie z wyboru (korzyści przewyższają ryzyko),</p> <p>Warunkowe za - interwencja może być rozważona jako leczenie z wyboru (nie jest pewne czy korzyści przewyższają ryzyko),</p> <p>Warunkowe przeciw - interwencja nie powinna być rozważana jako leczenie z wyboru, z wyjątkiem wybranych przypadków po konsultacji z pacjentem (nie jest pewne czy korzyści przewyższają ryzyko),</p> <p>Silne przeciw - interwencji nigdy nie należy rozważać jako opcję leczenia (ryzyko przewyższa korzyść).</p>
<p>SEOM 2019 (Hiszpania)</p>	<p><u>I linia leczenia NDRP [REDAKTOWANE], z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji aktywujących dla leczenia celowanego</u></p> <p>[REDAKTOWANE]</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>I - przynajmniej jedno duże randomizowane, kontrolowane badanie o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjal błąd systematyczny) lub meta-analiza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności,</p> <p>II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność,</p> <p>III - Prospektywne badania kohortowe,</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne,</p> <p>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A - silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane,</p> <p>B - silnie lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane,</p> <p>C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itd.), opcjonalnie,</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, ogólnie nie zalecane,</p> <p>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane.</p>

2.2 Wybór populacji docelowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - Cemiplimab (Libtayo®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu cemiplimabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca do obrotu została wydana 25.06.2021 roku.

Cemiplimab w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 22.02.2021 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cemiplimabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN	Libtayo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 350 mg cemiplimabu (1 fiołka, 7 ml roztworu) GTIN: 05909991408329
Kod ATC i nazwa grupy	L01XC33 - leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Cemiplimab
Wnioskowane wskazanie	Terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1, ██████████.
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodkowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 22 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 28.06.2019 (25.06.2021 - NDRP) FDA: 28.09.2018 (22.02.2021 - NDRP)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry</u> Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

	<p><u>Rak podstawnokomórkowy skóry</u> Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany NSCLC i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub • przerzutowy NSCLC.
<p>Status leku sierociego</p>	<p>Brak</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.</p>

3.1.2 Mechanizm działania

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry

Produkt leczniczy Libtayo® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (ang. mCSCC - *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma* lub laCSCC - *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Rak podstawnokomórkowy skóry

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. laBCC - *locally advanced basal cell carcinoma* lub mBCC - *metastatic basal cell carcinoma*), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. *hedgehog pathway inhibitor*).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang.

non-small cell lung cancer, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NSCLC i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NSCLC.

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie

Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut.

Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Modyfikacje dawkowania

Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego Libtayo®, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach. Zalecane modyfikacje w celu poradzenia sobie z działaniami niepożądanymi oraz szczegółowe zasady postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Zalecane modyfikacje leczenia (ChPL Libtayo®).

Działania niepożądane ^a	Nasilenie	Modyfikacja dawkowania	Dodatkowa interwencja
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym			
Zapalenie płuc	Stopnia 2	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia płuc i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 3 lub 4 lub nawrotowe stopnia 2	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 2 do 4 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie okrężnicy	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie

			stopniowa redukcja dawki
	Stopnia 4 lub nawrotowe stopnia 3	Trwale odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie wątroby	Stopnia 2 ze zwiększeniem AspAT lub ALAT >3 i ≤5×GGN lub bilirubina całkowita >1,5 i ≤3×GGN	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do zmniejszenia się nasilenia zapalenia wątroby i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku, lub wartości AspAT lub ALAT powrócą do poziomu wyjściowego po zakończeniu stopniowej redukcji dawki kortykosteroidu	
	Stopnia ≥3 ze zwiększeniem AspAT lub ALAT >5×GGN lub bilirubina całkowita >3×GGN	Trwale odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Niedoczynność tarczycy	Stopnia 3 lub 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Zastosowanie leczenia zastępczego hormonami tarczycy według wskazań klinicznych
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy niedoczynności tarczycy do stopnia 0 lub 1, lub jeśli niedoczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Nadczynność tarczycy	Stopnia 3 lub 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Zastosowanie leczenia objawowego
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy nadczynności tarczycy do stopnia 0 lub 1, lub jeśli nadczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Zapalenie przysadki mózgowej	Stopnia od 2 do 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki, a ponadto zastosowanie zastępczego leczenia hormonalnego według wskazań klinicznych
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia przysadki mózgowej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku lub	

		jeśli zapalenie przysadki pozostanie stabilne klinicznie	
Niewydolność nadnerczy	Stopnia od 2 do 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki i terapia hormonalna, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy niewydolności nadnerczy i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę lub równoważnej dawki innego leku, lub jeśli niewydolność nadnerczy zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Cukrzyca typu 1	Stopnia 3 lub 4 (hiperglikemia)	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Zastosowanie leczenia lekami hipoglikemizującymi według wskazań klinicznych
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy cukrzycy do stopnia 0 lub 1 lub jeśli zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Skórne działania niepożądane	Stopnia 2, jeśli utrzymuje się przez więcej niż jeden tydzień, stopnia 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. <i>SJS-Stevens-Johnson syndrome</i>) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. <i>TEN-toxic epidermal necrolysis</i>)	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 4 lub potwierdzone SJS lub TEN	Trwale odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Reakcje skórne o podłożu immunologicznym lub inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, u pacjentów leczonych wcześniej idelalizybem	Stopnia 2	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki.

		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej lub innego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku.	
	Stopnia 3 lub 4 (z wyłączeniem endokrynopatii) lub nawrotowe reakcje lub działania niepożądane stopnia 2	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek	Stopnia 2 podwyższone stężenie kreatyniny	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do zmniejszenia objawów zapalenia nerek i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 3 lub 4 podwyższone stężenie kreatyniny	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (obejmujące między innymi paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni, odrzucenie przeszczepu narządów mięsnych, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, immunologiczna płamica małopłytkowa, zapalenie naczyń, bóle stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, bóle mięśni, polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena, zapalenie rogówki,	Stopnia 2 lub 3 w zależności od rodzaju reakcji	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Zastosowanie leczenia objawowego, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy działania niepożądanego i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	

zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie tarczycy)	<ul style="list-style-type: none"> - Stopnia 3 w zależności od rodzaju reakcji lub stopnia 4 (z wyjątkiem endokrynopatii) - Toksyczność neurologiczna stopnia 3 lub 4 - Zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia stopnia 3 lub 4 - Nawrotowe działanie niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3 - Utrzymujące się działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 2 lub 3, trwające 12 tygodni lub dłużej (z wyjątkiem endokrynopatii) - Brak możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu - prednizonu do 10 mg lub mniej, lub równoważnej dawki innego leku na dobę w ciągu 12 tygodni 	Trwale odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki
Reakcje związane z wlewem dożylnym^a			
Reakcja związana z wlewem dożylnym	Stopnia 1 lub 2	Przerwanie wlewu lub zwolnienie tempa jego podawania	Zastosowanie leczenia objawowego
	Stopnia 3 lub 4	Stopnia 3 lub 4	

AlAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

a. Patrz także podrozdziały: 3.1.7 i 3.1.10

b. Toksyczność należy oceniać w stopniach według aktualnej wersji wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute (NCI CTCAE – *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Libtayo® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ekspozycja na cemiplimab jest zbliżona we wszystkich grupach wiekowych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania cemiplimabu w monoterapii u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego Libtayo® u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Libtayo® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, CLcr od 15 do 29 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania produktu leczniczego Libtayo® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby można było opracować zalecenia dotyczące dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Libtayo® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylny lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).

Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, sacharoza, L-prolina, polisorbata 80, woda do wstrzykiwań).

3.1.6 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania powinno się poddać pacjenta ścisłej obserwacji pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i włączyć właściwe leczenie objawowe.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu oceniano w grupie 816 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów łitych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 4 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 30,8 tygodnia (zakres: od 2 dni do 144 tygodni).

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 22,1% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,4%), stopnia 4 (0,7%), stopnia 3 (5,4%) i stopnia 2 (11,8%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,5%), nadczynność tarczycy (3,3%), zapalenie płuc (3,2%), zapalenie wątroby (2,0%), zapalenie okrężnicy (2,2%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,6%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 30,1% pacjentów. Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 8,1% pacjentów.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych cemiplimabu stosowanego w monoterapii (N=816) lub zgłaszane po wprowadzeniu cemiplimabu do obrotu wymieniono w Tab. 24. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. Częstości zdefiniowano 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 24. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cemiplimabem (CHPL Libtayo®).

Klasyfikacja układów i narządów	Stopnia 1-5 (kategoria częstości)	Stopnia 1-5 (%)	Stopnia 3-5 (%)
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często	10,8	0,4
Zakażenie układu moczowego	Często	5,4	1,0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	13,0	3,3
Zaburzenia układu immunologicznego			
Reakcja związana wlewem dożylnym	Często	3,2	0
Zespół Sjögrena	Niezbyt często	0,2	0
Immunologiczna płamica małopłytkowa	Niezbyt często	0,1	0
Odrzucenie przeszczepu narządów mięsnych ^b	Nieznana	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne			
Niedoczynność tarczycy ^c	Często	7,5	0
Nadczynność tarczycy	Często	3,3	0
Niewydolność nadnerczy	Niezbyt często	0,4	0,4
Zapalenie tarczycy ^d	Niezbyt często	0,6	0
Cukrzyca typu 1 ^e	Niezbyt często	0,1	0,1
Zapalenie przysadki mózgowej	Niezbyt często	0,4	0,2
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Często	7,7	0,4
Neuropatia obwodowa ^f	Często	1,5	0,1
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ^g	Niezbyt często	0,1	0,1
Zapalenie mózgu	Niezbyt często	0,1	0,1
Miastenia	Niezbyt często	0,1	0
Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego	Niezbyt często	0,1	0,1

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna	Niezbyt często	0,1	0
Zaburzenia oka			
Zapalenie rogówki	Niezbyt często	0,1	0
Zaburzenia serca			
Zapalenie mięśnia sercowego ^h	Niezbyt często	0,6	0,5
Zapalenie osierdzia ⁱ	Niezbyt często	0,2	0,2
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie tętnicze ^j	Często	6,1	2,5
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	12,5	0,6
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel ^k	Bardzo często	12,5	0,1
Duszność ^l	Często	9,9	1,3
Zapalenie płuc ^m	Często	4,2	1,2
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Bardzo często	12,3	0,1
Biegunka	Bardzo często	16,7	0,5
Zaparcia	Bardzo często	10,8	0,2
Ból brzucha ⁿ	Często	9,7	0,6
Wymioty	Często	7,4	0,1
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Często	1,5	0
Zapalenie okrężnicy ^o	Często	2,2	1,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zapalenie wątroby ^p	Często	2,2	1,3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka ^q	Bardzo często	22,7	1,6
Świąd ^r	Bardzo często	13,1	0,1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle mięśniowo-szkieletowe ^s	Bardzo często	29,8	1,6
Zapalenie stawów ^t	Często	1,0	0,1
Oslabienie mięśni	Niezbyt często	0,4	0
Zapalenie mięśni	Niezbyt często	0,1	0
Polimialgia reumatyczna	Niezbyt często	0,1	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zapalenie nerek ^u	Często	1,3	0,2
Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Częstość nieznana	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie ^v	Bardzo często	28,5	2,3
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często	5,0	0,9

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alani- nowej	Często	5,5	0,5
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	2,7	0
Zwiększone stężenie kre- atyniny we krwi	Często	1,8	0
Zwiększone stężenie hor- monu tyreotropowego we krwi	Niezbyt często	0,7	0
Zwiększone stężenie transaminaz	Niezbyt często	0,6	0,1
Zwiększone stężenie bili- rubiny we krwi	Niezbyt często	0,5	0,1
Zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi	Niezbyt często	0,1	0

Stopień nasilenia toksyczności oceniano wg wersji 4.03 kryteriów NCI CTCAE.

- a. Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, nieżyt nosa oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.
- b. Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.
- c. Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.
- d. Zapalenie tarczycy obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz zapalenie tarczycy.
- e. Cukrzyca typu 1 obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową i cukrzycę typu 1.
- f. Neuropatia obwodowa obejmuje neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, polineuropatię, zapalenie nerwu, parestezje oraz obwodową neuropatię ruchową.
- g. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmuje aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- h. Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz zapalenie mięśnia sercowego.
- i. Zapalenie osierdzia obejmuje autoimmunologiczne zapalenie osierdzia i zapalenie osierdzia.
- j. Nadciśnienie tętnicze obejmuje nadciśnienie tętnicze i przelom nadciśnieniowy.
- k. Kaszel obejmuje kaszel, kaszel produktywny oraz zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych.
- l. Dusznosc obejmuje dusznosc oraz dusznosc wysiłkową.
- m. Zapalenie płuc obejmuje zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym oraz chorobę śródmiąższową płuc.
- n. Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból nadbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej, ból podbrzusza oraz ból żołądkowo-jelitowy.
- o. Zapalenie okrężnicy obejmuje zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy o podłożu immunologicznym oraz autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy.
- p. Zapalenie wątroby obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, uraz wątrobowokomórkowy, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby oraz hepatotoksyczność.
- q. Wysypka obejmuje wysypkę, zapalenie skóry, pokrzywkę, wysypkę plamisto-grudkową, rumień, wysypkę rumieniową, wysypkę ze świądem, łuszczycę, autoimmunologiczne zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, osutkę polekową, wyprysk potnicowy, liszaj płaski, reakcję skórą, złuszczające zapalenie skóry, przyluszczyce, pemfigoid, wysypkę plamistą oraz wysypkę grudkową.
- r. Świąd obejmuje świąd i świąd alergiczny.
- s. Bóle mięśniowo-szkieletowe obejmują bóle pleców, artralgię, ból w obrębie kończyny, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśniowo-szkieletowe w obrębie klatki piersiowej, ból kości, bóle mięśni, ból szyi, ból kręgosłupa, sztywność mięśniowo-szkieletową oraz dyskomfort mięśniowo-szkieletowy.
- t. Zapalenie stawów obejmuje zapalenie stawów i zapalenie wielostawowe.
- u. Zapalenie nerek obejmuje zapalenie nerek, toksyczną nefropatię, ostry uraz nerki oraz niewydolność nerek.
- v. Zmęczenie obejmuje zmęczenie, osłabienie oraz złe samopoczucie

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.9 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych.

3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane

Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Większość reakcji o podłożu immunologicznym pojawia się w trakcie leczenia cemiplimabem, mogą one jednak również wystąpić po odstawieniu tego leku.

U pacjentów leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miażdżenie.

Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym powinno obejmować modyfikacje leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić.

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano:

- zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie płuc wymagające stosowania kortykosteroidów bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne,
- biegunkę lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako przypadki wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii,

- zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie wątroby wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne,
- endokrynopatie o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako endokrynopatie pojawiające się w trakcie leczenia, bez wyraźnej alternatywnej etiologii,
 - zaburzenia czynności tarczycy o podłożu immunologicznym (niedoczynność tarczycy/nadczynność tarczycy/zapalenie tarczycy),
 - zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym,
 - niewydolność nadnerczy,
 - cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym, w tym cukrzycową kwasicę ketonową,
- występowanie skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdefiniowanych jako wymagające stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. SCAR - *severe cutaneous adverse reactions*), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) (w tym przypadki śmiertelne), a także innych reakcji skórnych, takich jak wysypka, rumień wielopostaciowy, pemfigoid,
- zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie nerek wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii,
- inne prowadzące do zgonu i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mięśni.

Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego zgłoszono także w przypadku innych inhibitorów PD-1/PD-L1.

Należy ocenić podejrzewane działania niepożądane o podłożu immunologicznym, aby wykluczyć inne przyczyny. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu narządów mięszo- wych u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie cemiplimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów mięszo- wych u biorców przeszczepu. U tych pa- cjentów należy rozważyć korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z ryzykiem odrzu- cenia przeszczepu narządu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki cho- roby przeszczep przeciw gospodarzowi u pacjentów leczonych innymi inhibitorami PD-1/PD- L1 w połączeniu z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Reakcje związane z wlewem dożylnym

Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z wlewem dożylnym. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmioto- wych reakcji związanych z wlewem dożylnym i należy u nich zastosować modyfikacje lecze- nia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	 The content of this table is completely redacted with black bars, obscuring all text and data.
---	--

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla cemiplimabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania cemiplimabu ze środków publicznych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego.

Lek Libtayo® znajduje się na liście leków refundowanych i może być stosowany w ramach programu lekowego B.125 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka

kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego poprzez objęcie refundacją cemiplimabu w ramach programu lekowego B.6. W związku z powyższym nie jest konieczne utworzenie nowej grupy limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) za pomocą immunoterapii przedstawiono odpowiednio w Tab. 27 i Tab. 28.

Terapia cemiplimabem w listopadzie 2020 roku była przedmiotem oceny przez AOTMiT we wskazaniu leczenia chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. W ramach oceny wniosku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową wnioskowanej technologii.

Ponadto, terapia cemiplimabem była przedmiotem oceny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w następujących wskazaniach:

- rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2),
- rak płaskonabłonkowy skóry: ICD-10: C44.7),
- rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4),
- rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4),
- rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4),
- rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5),
- rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy/ płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9).

W zakresie wszystkich wnioskowanych, wyżej wymienionych, wskazaniach terapia cemiplimabem w ramach RDTL uzyskała pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT.

W ramach immunoterapii w I linii leczenia NDRP AOTMiT oceniła 3-krotnie pemrolizumab (Keytruda®), 3-krotnie niwolumab (Opdivo®) oraz 2-krotnie atezolizumab (Tecentriq®). Pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości i/lub rekomendacje Prezesa Agencji uzyskały wszystkie wyżej wymienione preparaty, przy czym pembrolizumab (Keytruda®) uzyskał ostatnią pozytywną rekomendację refundacyjną w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1<1% i PD-L1 1-49%, niwolumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną wyłącznie ze strony Rady Przejrzystości pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii, atezolizumab pod warunkiem zaproponowania

korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto, pozytywną opinię ze strony Rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa Agencji (pod warunkiem obniżenia ceny leku) uzyskał preparat durvalumab (Imfinizy®), przeznaczony do leczenia konsolidującego.

Tab. 27. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii cemiplimabem (Libtayo®).

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
W ramach programu lekowego		
<p>Stanowisko RP nr 83/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr.83/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego [fragment zażółcony] w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zmodyfikowania propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), zapewniającego [fragment zażółcony].</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Cemiplimab jest lekiem o zadowalającej skuteczności w populacji pacjentów z cSCC, dla których możliwości terapeutyczne są bardzo ograniczone. Jego stosowanie wiąże się z szansą na wydłużenie przeżycia, jak również z osiągnięciem stabilizacji choroby przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Wytyczne kliniczne wskazują, że lek jest preferowany u pacjentów z zaawansowanymi postaciami raka kolczystokomórkowego, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji i radioterapii. Rekomendacje refundacyjne są pozytywne. Biorąc powyższe dane pod uwagę, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem zaproponowania zmodyfikowanej propozycji RSS.</p> <p>Rada stoi na stanowisku, iż wobec braku aktualnie przekonujących badań klinicznych i rejestracji leku przez EMA w 2019 r., program lekowy powinien być podsumowany po 2 latach jego funkcjonowania, wyniki upublicznione i przedstawione AOTMiT do weryfikacji.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową wnioskowanej technologii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową. Ze względu na brak badań porównawczych, przeprowadzono porównanie pośrednie zestawiając wyniki z poszczególnych badań włączonych do analizy klinicznej, co charakteryzuje się niepewnością wnioskowania. Wobec braku innych dowodów naukowych, przyjęte postępowanie zostało uznane za uzasadnione. Wzięto pod uwagę, że wyniki zestawienia jakościowego pomiędzy cemiplimabem (CEM) a najlepszą dostępną terapią (BAT) sugerują, że stosowanie CEM w populacji docelowej może wiązać się z korzyściami klinicznymi w zakresie dłuższej mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie, dłuższego przeżycia całkowitego oraz dłuższego przeżycia wolnego od progresji. Zasadnym jest zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka o korzystniejszych warunkach lub opartego o efekty RSS. Ponadto należy mieć na względzie, że cemiplimab jest opcją leczenia rekomendowaną przez CADTH, SMC, HAS oraz NICE.</p>
W ramach RDTL		
<p>Opinia RP nr 278/2020 z dnia 19 października 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak</p>	<p>Opinia: 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</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Opinia AOTMiT 135/2020 z dnia 21 października 2020 roku</p>	<p> płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2). Uzasadnienie opinii: Rak płaskonabłonkowy skóry jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych skóry i może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów odległych, co znacząco pogarsza rokowanie chorych (w porównaniu do chorych ze zmianami lokalnymi). Ocena oparto o wyniki badania II fazy - BADANIE 1540. Medianę czasu przeżycia bez progresji choroby oszacowano na 18,4 mies. Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. przeżycia wyniosło 73,3%, a przeżycia bez progresji choroby 44,2%. Wyniki dla cemiplimabu wydają się również korzystniejsze od wyników dla potencjalnego komparatora (pembrolizumabu) w obecnie trwających badaniach II fazy CARSKIN i KEYNOTE-629, gdzie odpowiedź na leczenie w 15 tyg. uzyskano u 34-38,5% pacjentów, odsetek pacjentów z kontrolą choroby wyniósł 51-52%, a mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 6,9-8,4 mies. W raporcie EMA wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać za pozytywny. Eksperti kliniczni również wskazali na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem skóry. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label.</p>	<p>specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia RP nr 226/2020 z dnia 14 września 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT nr 112/2020 z dnia 18 września 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry: ICD-10: C44.7). Uzasadnienie opinii: Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu włączono jedno, otwarte badanie II fazy: BADANIE 1540, z udziałem pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2). Wskaźnik ORR w analizowanej subpopulacji wyniósł 50,8% oraz 42,9% w grupie CEM 1 i CEM 2. Długotrwałą kontrolę choroby osiągnięto odpowiednio u 61,0% oraz 57,1% pacjentów</p>	<p>Opinia: 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 Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7 - skóra kończyny dolnej, łącznie z biodrem), w</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	<p>w grupie CEM 1 i CEM 2. Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF/EADO/EORTC 2020 rekomendują, by u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii, stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. W raporcie oceniającym EMA wskazano na niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, ze względu na istnienie niewielu opcji leczenia systemowego, które wykazują skuteczność.</p>	<p>ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia RP nr 151/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT nr 74/2020 z dnia 25 czerwca 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku <i>[fragment zaczerpiony]</i> za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10,4 miesiące. Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 76,1% i 44,6%. W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W raporcie EMA wskazano, że chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać za pozytywny. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza</p>	<p>Opinia: 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 Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie ok. <i>[fragment zaczerpiony]</i> za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Opinia RPnr 150/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT 73/2020 z dnia 25 czerwca 2020 roku</p>	<p>pembrolizumabem stosowanym off-label.</p> <p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku [fragment zaczerpiony] za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W raporcie EMA wskazano, że chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać za pozytywny. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label (dowody naukowe dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych).</p>	<p>Opinia: 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 Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie ok. [fragment zaczerpiony] za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia RP nr 141/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT nr 66/2020 z dnia 18 czerwca 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie leku [fragment zaczerpiony] za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz</p>	<p>Opinia: 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 Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	<p>miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10,4 miesiące. Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 76,1% i 44,6%. W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W raporcie EMA wskazano, że chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać za pozytywny. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label.</p>	<p>dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia RP nr 142/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT nr 67/2020 z dnia 18 czerwca 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu na poziomie [fragment zaczerpiony] za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10,4 miesiące (95% CI: 3,6; górna granica nie możliwa do oszacowania). Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji</p>	<p>Opinia: 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 Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 76,1% i 44,6% .	
Opinia RP nr 277/2020 z dnia 19 października 2020 roku Opinia AOTMiT nr 134/2020 z dnia 21 października 2020 roku	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy/ płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9).</p> <p>Uzasadnienie opinii: W ramach przeglądu odnaleziono 1 badanie II fazy (Badanie nr 1540) dotyczące oceny skuteczności cemiplimabu w podgrupie pacjentów z przerzutowym raku płaskonabłonkowym skóry. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label. Wytyczne NCCN 2020 oraz EDF/EADO/EORTC 2020 wymieniają cemiplimab i pembrolizumab jako opcje terapeutyczne u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii. Natomiast jedynie cemiplimab uzyskał rejestrację w tym wskazaniu. Krajowi eksperci kliniczni jako postępowanie alternatywne wskazali leczenie objawowe.</p>	<p>Opinia: 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 Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

Tab. 28. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące I linii leczenia NDRP za pomocą immunoterapii.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Pembrolizumab (Keytruda®)		
Stanowisko RP nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 roku	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.</p> <p>Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego - wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie udziału w programie w przypadku stabilizacji choroby nowotworowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią w subpopulacjach pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 poniżej 1% oraz w przedziale 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest dowodów na efektywniejsze działanie leczenia skojarzonego w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Analiza ekonomiczna wykazała, że <i>[fragment zaokrąglony]</i>, stosowanie pembrolizumabu <i>[fragment zaokrąglony]</i> w grupie chorych z PD-L1 1-49%. W związku z tym faktem konieczna jest dalsze obniżenie ceny leku. Z uwagi na profil bezpieczeństwa proponowanego leczenia, wskazane jest ograniczenie możliwości stosowania ocenianej technologii w ośrodkach posiadających doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>	<p>skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który skutecznie zredukowałby ryzyko finansowe płatnika.</p> <p>Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p>
<p>Stanowisko RP nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 roku</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz < 1%, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 - pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady dot. projektu programu lekowego, ograniczenie refundacji wyłącznie do przypadków braku progresji choroby, wprowadzenie refundacji na czas określony (2 lat) z możliwością przedłużenia, pod warunkiem potwierdzenia pozytywnego efektu klinicznego programu w przeprowadzonej analizie zgromadzonych danych i innych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią u pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka. Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Keytruda (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku. Należy podkreślić konieczność stałego monitorowania zakresu stosowania produktu leczniczego Keytruda, co pozwoli osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ograniczy możliwość jego nadużywania. Dodatkowo, z uwagi na znaczną toksyczność proponowanego leczenia, konieczne jest wprowadzenie dodatkowego zalecenia ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>	<p>mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p>
<p>Stanowisko RP nr 61/2017 i 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 roku</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>W populacji pacjentów, z randomizowanego badania klinicznego Keynote 024, z potwierdzonym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania oraz obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych stosowania pembrolizumabu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 40% w porównaniu ze standardową chemioterapią. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii powodowało także istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu z chemioterapią o 50%, mediana czas wolnego od przeżycia wyniosła 10,3 miesiąca dla pembrolizumabu oraz 6,0 miesięcy dla standardowej chemioterapii. Tolerancja leczenia była zadowalająca. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapii wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego. Rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność stosowania pembrolizumabu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Analiza kliniczna wskazuje na możliwość zmniejszenia ryzyka zgonu o 40% i zmniejszenia ryzyka progresji o 50% u pacjentów stosujących pembrolizumab w stosunku do technologii opcjonalnej. Opisany w badaniu profil bezpieczeństwa wskazuje, że wnioskowana technologia charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również tych o 3-5 stopniu nasilenia. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że na analiza kliniczna oparta jest o jedno niezaślepienie randomizowane badanie kliniczne, w którym dopuszczona była możliwość przechodzenia uczestników z ramienia komparatora do ramienia pembrolizumabu. Analiza ekonomiczna, wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie, instrument dzielenia ryzyka. Podkreślić należy fakt, iż 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 efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	stadium IV z ekspresją PD-L1 w pierwszej linii leczenia (ale także bez precyzowania linii leczenia).	
Niwolumab (Opdivo®)		
<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:</p> <p>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:</p> <p>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:</p> <p>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 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:</p> <p>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:</p> <p>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</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>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:</p> <p>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.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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 kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.</p>	<p>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 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>
<p>Stanowisko RP nr 63/2016 i 65/2016 z dnia 11 lipca 2016 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 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 docetakselą. 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</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 uwzględniającym, 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</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wskazaniu nie jest 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.</p>	<p>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>
Atezolizumab (Tecentriq®)		
<p>Stanowisko RP nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1183.0 Atezolizumab) i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wyniki badań klinicznych przemawiają za równorzędną skutecznością atezolizumabu w porównaniu do komparatora (pembrolizumab), a jego refundacja może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem [<i>fragment zaczerpiony</i>].</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wnioskowane wskazanie dla ATEZO będzie stanowić kolejną opcję leczenia [<i>fragment zaczerpiony</i>]. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki przeprowadzonych analiz, a także rekomendacje refundacyjne oraz potencjalne korzyści dla budżetu płatnika publicznego z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej polegającej na zapewnieniu dostępu do Tecentriq (atezolizumab) [<i>fragment zaczerpiony</i>]. Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.</p>
<p>Stanowisko RP nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Rada uznaje za dobrze udokumentowaną skuteczność atezolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednocześnie proponowana cena technologii, mechanizm dzielenia ryzyka i wskaźniki opłacalności kosztowej przemawiają przeciwko jej akceptacji w polskim systemie refundacyjnym. Zasadne jest zatem istotne obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki dwóch odnalezionych badań klinicznych wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie. Należy jednak wskazać, że istotnym ograniczeniem analizy klinicznej są rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w badaniach, Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq oraz uzgodnionym programie lekowym. Ponadto w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono jako komparatora pemetreksedu, który wskazywany jest w wytycznych klinicznych oraz opiniach ekspertów. Komparator ten uwzględniono w analizie ekonomicznej, co powoduje niespójność analiz. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem jak i pemetrekselem. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>istotnie ograniczającego wydatki płatnika publicznego (np. capping). W przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej konieczne jest ujednoczenie schematów leczenia poprzez włączenie terapii atezlizumabem do istniejącego ogólnego programu lekowego terapii niedrobnokomórkowego raka płuc.</p>	<p>wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progu, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.</p>
Durvalumab (Imfinizi®)		
<p>Stanowisko RP nr 96/2019 z dnia 28 października 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 94/2019 z dnia 31 października 2019 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinizi (durvalumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wykazano, że zastosowania Imfinizi (durvalumab) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, wydłuża ich czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzania refundacji leku konieczne wydaje się przede wszystkim dodatkowe obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmów RSS. Należy podkreślić również konieczność stałego, standaryzowanego procesu monitorowania efektów stosowania tego leku. Konieczne jest również wprowadzenie dodatkowego zalecenia, dotyczącego ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinizi (durvalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. non-small-cell lung carcinoma, NSCLC), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Obecnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z ww. wskazaniem.</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej durvalumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo, które wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie włączone do analizy jest badaniem trwającym i brak jest długookresowych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>W zakresie oceny efektywności, wyniki analizy wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza od placebo, zaś oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Niepewność oszacowań związana jest jednak z przyjętym horyzontem czasowym analizy, który testowany w ramach obliczeń własnych Agencji (przyjmując założenia na podstawie innych ocen innych agencji HTA) zmienił wnioskowanie dot. opłacalności. Biorąc pod uwagę, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują na</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		możliwe korzyści ze stosowania durwalumabu, Prezes Agencji uznaje za uzasadnione objęcie refundacją produktu Imfinzi.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla cemiplimabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- 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 - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>

W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dla cemiplimabu (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez zmian w genie EGFR, ALK lub ROS1, u których występuje zaawansowany NDRP, którzy nie kwalifikują się do radiochemioterapii lub NDRP z przerzutami, wydane przez francuską agencję HAS i holenderską agencję ZIN w 2021 roku oraz przez australijską agencję PBAC w 2022 roku.

Kanadyjska agencja CADTH jest w trakcie przygotowania rekomendacji refundacyjnej. Na stronie norweskiej agencji HTA odnaleziono informację odnośnie przygotowywania oceny dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu.

W Tab. 29 zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji.

Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla cemiplimabu we wskazaniu NDRP.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Rekomendacje refundacyjne		
AWMSG (Walia) 2021	I linia leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie	Produkt leczniczy Libtayo® nie spełnił kryteriów włączenia AWMSG przez wzgląd na ocenę NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	kwalfikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP.	
HAS (Francja) 2021	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez zmian w genie EGFR, ALK lub ROS1, u których występuje zaawansowany NDRP, którzy nie kwalifikują się do radiochemioterapii lub NDRP z przerzutami.	Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) preparatu Libtayo® została oceniona na ważną (fr. <i>important</i>), co oznacza pozytywną rekomendację refundacyjną. Komisja wyraża, iż brak jest rozstrzygających danych, aby pozycjonować cemiplimab (Libtayo®) w stosunku do obecnego standardu leczenia, czyli pembrolizumabu w monoterapii (przy PD-L1 $\geq 50\%$). Stąd przy obecnym stanie danych rola cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem nie jest znana. Ocena poprawy rzeczywistej korzyści klinicznej (ASMR) na poziomie V oznacza, że lek może zostać finansowany tylko wtedy, gdy jego cena będzie niższa niż cena komparatora.
PBAC (Australia) 2022	Pacjenci z NSCLC w stadium IV (przerzutowym) z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych bez mutacji genu EGFR, rearanżacji genu ALK lub genu ROS1, w I linii leczenia.	PBAC zalecił umieszczenie cemiplimabu na liście <i>Section 100 (Efficient Funding of Chemotherapy) Authority Required (Streamlined)</i> w leczeniu wcześniej nieleczzonego przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia na liście opierało się m.in. na ocenie, że opłacalność cemiplimabu byłaby akceptowalna, gdyby jego koszty były zminimalizowane w porównaniu z pembrolizumabem.
SMC (Szkocja) 2022	Monoterapia I linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez abberacji EGFR, ALK lub ROS1, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP, którzy nie kwalifikują się do radiochemioterapii lub NDRP z przerzutami.	Z racji braku przedłożenia stosowanych dokumentów przez firmę cemiplimab (Libtayo®) nie jest rekomendowany do stosowania w ramach szkockiego NHS.
ZIN (Holandia) 2021	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej stwierdza, że cemiplimab jest skutecznym w ocenianym wskazaniu oraz że efekt jest porównywalny z pembrolizumabem. Stosowanie cemiplimabu wiąże się jednak z dodatkowymi kosztami. Instytut Opieki Zdrowotnej rekomenduje włączenie cemiplimabu (Libtayo®) do pakietu podstawowego refundacji po negocjacjach cenowych.
Oceny w zakresie skuteczności klinicznej		
IQWiG (Niemcy) 2021	I linia leczenia dorosłych pacjentów niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z PD-L1 $\geq 50\%$, bez abberacji związanych z EGFR, ALK lub ROS1, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP, którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioterapii lub NDRP z przerzutami.	Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem
G-BA (Niemcy) 2022	I linia leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia cemiplimabem w ramach

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		wnioskowanego wskazania oszacowano na 4130-5110. Roczny koszt terapii pacjenta kwalifikujących się do leczenia w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 74 660,27€.
Rekomendacje refundacyjne lub oceny w zakresie skuteczności klinicznej w trakcie przygotowywania		
CADTH (Kanada) 2021	I linia leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP.	Rekomendacja refundacyjna jest w trakcie przygotowywania (wnioskodawca złożył wniosek o refundację).
HelseBiblioteket (Norwegia) 2021	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez zmian w genie EGFR, ALK lub ROS1, którzy mają zaawansowanego NDRP i nie kwalifikują się do radiochemioterapii lub NDRP z przerzutami.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w trakcie przeprowadzania.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są leki stosowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Do leków refundowanych w I linii leczenia NDRP (tj. u chorych nie poddawanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowania nowotworu) w ramach programu lekowego B.6. należą:

- w przypadku mutacji w genie EGFR:
 - afatynib (Giotrif®),
 - dakomitynib (Vizimpro®),
 - ozymertynib (Tagrisso®),
- w przypadku rearanżacji w genie ALK:
 - kryzotynib (Xalkori®),
 - alektynib (Alecensa®),
 - cerytynib (Zykadia®),
 - brygatynib (Alunbrig®),
- w przypadku rearanżacji w genie ROS1:
 - kryzotynib (Xalkori®),
- pembrolizumab (Keytruda®):

- w monoterapii w raku płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$,
- w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w raku niepłaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $< 50\%$,
- w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w raku płaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $< 50\%$.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 30. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Afatynib							
Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991083397	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny	0
Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991083434	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny	0
Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991083465	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny	0
Alektynib							
Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	22826,62	23967,95	23967,95	bezpłatny	0
Brygatynib							
Alunbrig, tabl. powł., 180 mg	28 szt.	07038319119956	17567,28	18445,64	18445,62	bezpłatny	0
Alunbrig, tabl. powł., 90 mg	28 szt.	07038319119963	8783,64	9222,82	9222,81	bezpłatny	0
Alunbrig, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	07038319119970	2927,88	3074,27	3074,27	bezpłatny	0
Alunbrig, tabl. powł., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	07038319119987	17567,28	18445,64	16139,92	bezpłatny	0
Cerytynib							
Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	05909991220075	21089,56	22144,04	22144,04	bezpłatny	0
Dakomitynib							
Vizimpro, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	05415062343951	9271,80	9735,39	3245,13	bezpłatny	0
Vizimpro, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05415062343968	9271,80	9735,39	6490,26	bezpłatny	0
Vizimpro, tabl. powł., 45 mg	30 szt.	05415062343975	9271,80	9735,39	9735,39	bezpłatny	0
Kryzotynib							
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	05909991004484	18587,23	19516,59	19516,59	bezpłatny	0
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909991004507	23234,04	24395,74	24395,74	bezpłatny	0
Ozymertynib							
Tagrisso, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05000456012058	24840,00	26082,00	13041,00	bezpłatny	0
Tagrisso, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05000456012065	24840,00	26082,00	26082,00	bezpłatny	0
Pembrolizumab							
Keytruda, koncentrat do sporządzenia roztworu do in-fuzji, 25 mg/ml	1 fioł. 4 ml	05901549325126	14082,64	14786,77	14786,77	bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4 Komparator

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, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (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 komparatora

Obecnie w Polsce pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.6. w I linii leczenia NDRP należą:

- w przypadku mutacji w genie EGFR: afatynib (Giotrif®), dakomitynib (Vizimpro®), ozymertynib (Tagrisso®),
- w przypadku rearanżacji w genie ALK: kryzotynib (Xalkori®), alektynib (Alecensa®), cerytynib (Zykadia®), brygatynib (Alunbrig®)
- w przypadku rearanżacji w genie ROS1: kryzotynib (Xalkori®)
- pembrolizumab (Keytruda®):
 - w monoterapii w raku płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$,
 - w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w raku niepłaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $< 50\%$,
 - w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w raku płaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $< 50\%$.

Wnioskowany cemiplimab wskazany jest u pacjentów z NDRP bez obecności mutacji aktywujących tj. mutacji w genie EGFR, rearanżacji ALK lub ROS1. W związku z powyższym obecne

w programie lekowym B.6. leki ukierunkowane molekularnie tj. wskazane w przypadku mutacji w genie EGFR, rearanżacji w genie ALK lub ROS1 tj. alektynib, afatynib, brygatynib, cerytynib, dakomitynib, kryzotynib, ozymertynib nie mogą stanowić komparatorów dla ocenianej interwencji.

Cemiplimab należy do grupy tzw. inhibitorów punktów kontroli immunologicznej. W ramach immunoterapii I linii leczenia NDRP, według najnowszych wytycznych klinicznych NCCN 2022, zastosować można: pembrolizumab (inhibitor PD-1), atezolizumab (inhibitor PD-L1), niwolumab (inhibitor PD-1) oraz wnioskowany cemiplimab (inhibitor PD-1). Spośród powyższych w monoterapii w I linii (tj. u chorych nie poddawanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowania nowotworu) zastosować można: pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab (pembrolizumab i atezolizumab również w skojarzeniu z chemioterapią). [REDACTED]

[REDACTED]. W I linii terapii, atezolizumab refundowany jest wyłącznie u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji), stąd atezolizumab nie może stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.

[REDACTED]

4.2

[Redacted text block]

Charakterystyka komparatora

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wybranego komparatora [Redacted]

Tab. 31. [Redacted]

Nazwa międzynarodowa	[Redacted]
Nazwa handlowa	[Redacted]
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	[Redacted]
Postać	[Redacted]
Dawka	[Redacted]

	[REDACTED]
Droga podania	[REDACTED]
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	[REDACTED]
Podmiot odpowiedzialny	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 (AOTMiT 2016).

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 klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie ogólne (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1,
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

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.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 32) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią dwulekową w leczeniu pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ (badanie EMPOWER-Lung 1 opisane w publikacji Sezer 2021 i raporcie Europejskiej Agencji Leków),
- 2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu z chemioterapią dwulekową w populacji pacjentów z NDRP w III lub IV stopniu zaawansowania i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042).

Tab. 32. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu (Libtayo®) w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [REDACTED]

Wnioskowane jest objęcie refundacją monoterapii cemiplimabem (Libtayo®) w terapii pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1, [REDACTED].

Preparat Libtayo® (cemiplimab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, [REDACTED]

[REDACTED] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

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

Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDACTED] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.
Interwencja (I)	Cemiplimab
Komparator (C)	[REDACTED]
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie ogólne (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, • jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), • zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).
Typ badań (S)	Badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną.

[REDACTED]

8 Aneks

8.1 Schematy chemioterapii dwulekowych stosowanych w badaniach cemiplimabu i pembrolizumabu

Tab. 34. Schematy chemioterapii dwulekowych stosowane w ramieniu kontrolnym badaniu cemiplimabu - EMPOWER-Lung 1.

Chemioterapia dwulekowa	Terapia podtrzymująca	Schemat podawania
Pemetreksed 500 mg/m ² + cisplatyna 75 mg/m ² *	Opcjonalnie - pemetreksed 500 mg/m ² IV co 21 dni*	co 21 dni przez 4-6 cykli
Pemetreksed 500 mg/m ² + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min*		co 21 dni przez 4-6 cykli
Paklitaksel 200 mg/m ² + cisplatyna 75 mg/m ²	-	co 21 dni przez 4-6 cykli
Paklitaksel 200 mg/m ² + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	co 21 dni przez 4-6 cykli
Gemcytabina 1250 mg/m ² + cisplatyna 100 mg/m ²	-	dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli
Gemcytabina 1250 mg/m ² + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli

* schematy zalecane wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca

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 2020).....	10
Ryc. 2. Najczęściej zmienione geny w NDRP (My Cancer Genome 2017).	14
Ryc. 3. Postępowanie diagnostyczne w raku płuca (Krzakowski 2019).	15
Ryc. 4. Wytyczne postępowania w przypadku wykrycia litego guzka płuca o średnicy 8-30 mm w badaniu TK (Krzakowski 2019).	17
Ryc. 5. Liczba zachorowań z powodu raka na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).	26
Ryc. 6. Liczba zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2020 roku (GLOBOCAN 2020). ...	27
Ryc. 7. Wskaźniki zapadalności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).....	29
Ryc. 8. Wskaźniki umieralności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).....	29
Ryc. 9. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).....	30
Ryc. 10. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).	32
Ryc. 11. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	32
Ryc. 12. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020).....	33
Ryc. 13. Liczby zachorowań na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2018 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2020).	34
Ryc. 14. Liczby zgonów na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2018 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2020).	34
Ryc. 15. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).....	35
Ryc. 16. Wskaźniki chorobowości raka płuca w Polsce i Europie w 2017 roku (opracowanie własne na podstawie danych z EIU 2019).	36
Ryc. 17. Struktura zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu płuca wg województw w Polsce w 2012 roku (MPZ 2015).....	38
Ryc. 18. Wskaźnik przeżyć 5-letnich wśród kobiet i mężczyzn z powodu raka płuca w Polsce w grupach wiekowych (Dylewska 2016, EUROCORE-5).	39
Ryc. 19. Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY/100 tys.) (EIU 2019).	40
Ryc. 20. Wskaźniki DALY z powodu raka płuca w latach 1990-2017 w 11 krajach UE (EIU 2019).....	41
Ryc. 21. Struktura kosztów pośrednich nowotworu płuca (średnie udziały kategorii kosztów dla lat 2012, 2015 i 2017) (opracowanie własne na podstawie danych z Nojszewska 2019).....	42

Ryc. 22. Struktura utraconych na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochodów publicznych z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne (Nojszewska 2019)..... 43

Spis tabel

Tab. 1. Odsetek występowania pierwotnych nowotworów złośliwych płuca.....	9
Tab. 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2019).....	11
Tab. 3. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2020).....	21
Tab. 4. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Szczeklik 2020).	23
Tab. 5. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji TNM (Szczeklik 2020).	25
Tab. 6. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu płuc wg klasyfikacji SEER (Cancer.Net 2021).	26
Tab. 7. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	27
Tab. 8. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zapadalności i umieralności z powodu raka płuca w 11 krajach UE (EIU 2019).	28
Tab. 9. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-letniej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	30
Tab. 10. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku chorobowości na raka płuca w 11 krajach EU (EIU 2019).....	31
Tab. 11. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).....	33
Tab. 12. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2018 (KRN).	33
Tab. 13. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-letniej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	35
Tab. 14. 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).....	36
Tab. 15. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (Adamek 2021).	37
Tab. 16. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych raka z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 w Polsce zdiagnozowanych w latach 1999-2010 (Wojciechowska 2017).	39
Tab. 17. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanych pod względem wieku lat życia skorygowanych o niepełnosprawność z powodu raka płuca w 11 krajach EU (EIU 2019).....	40
Tab. 18. Koszty pośrednie nowotworu płuca w Polsce (Nojszewska 2019).	42
Tab. 19. Utracone na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne (Nojszewska 2019).	42
Tab. 20. Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia NDRP ██████████ ██████████, z ekspresją PD-L1 \geq 50%, bez mutacji w genie EGFR i abberacji w genach ALK i ROS1 wg wytycznych praktyki klinicznej.....	47
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.....	56
Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	56
Tab. 23. Zalecane modyfikacje leczenia (ChPL Libtayo®).	58

Tab. 24. Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cemiplimabem (ChPL Libtayo®).	64
Tab. 25. Wnioskowany sposób finansowania.	69
Tab. 26. Wnioskowane wskazanie.	69
Tab. 27. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii cemiplimabem (Libtayo®).	72
Tab. 28. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące I linii leczenia NDRP za pomocą immunoterapii.	77
Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla cemiplimabu we wskazaniu NDRP.	84
Tab. 30. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.	88
Tab. 31. [REDACTED]	
Tab. 32. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	98
Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	100

Piśmiennictwo

- AACR Project GENIE 2017** AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discov* 2017;7(8):818-31.
- ACS 2015** American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures 3rd edition 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf> [dostęp 21.06.2021 r.].
- ACS 2016** American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf> [dostęp 21.06.2021 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.
- 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):e15-e29S.
- AIOM 2019** Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;146:102858.
- Ambroziewicz 2020** Ambroziewicz B, Chrostowski S, Knetki-Wróblewska M, Kustos M, Niewożewska; przygotowane 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/CCO 2020** [Redacted]
- AWMSG 2021** <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/cemiplimab-libtayo1/> [dostęp: 30.12.2021].
- CADTH 2021** <https://www.cadth.ca/cemiplimab-0> [dostęp: 30.12.2021].
- Cancer.Net 2021** Dostęp online: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> [dostęp online: 28.06.2021].
- Catekinois 2006** Catelinois O, Rogel A, Laurier D et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in 106rance: 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.
- ChPL Libtayo®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.12.2021].
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.12.2021].
- 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.
- 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: 25.06.2021]
- EMPOWER-Lung 1** Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10274):592-604. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. EMA/319413/2021. Libtayo, International non-proprietary name: cemiplimab. 20 May 2021
- ERS** European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 19 Lung cancer. http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19_lung_cancer.pdf [dostęp: 21.06.2021]
- ESMO 2020** Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Clinical Practice Guidelines*. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee.
- EUROCARE-5 G-BA 2021** Dostęp online: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/> [dostęp: 28.06.2021]. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/721/#beschluesse> [dostęp: 30.05.2022].
- GLOBOCAN 2020** GLOBOCAN 2020. Database. Dostęp online: <https://gco.iarc.fr/today/home> [dostęp: 25.06.2021].
- HAS 2021** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299037/fr/libtayo-350-mg-cemiplimab-cbnp [dostęp: 30.12.2021].
- HelseBiblioteket 2021** <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/cemiplimab-libtayo-som-monoterapi-til-forstelinjebehandling-av-voksne-pasienter-med-ikke-smacellet-lungekreft-nsclc> [dostęp: 30.12.2021].
- 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.
- IQWIG 2021** <https://www.iqwig.de/projekte/a21-98.html> [dostęp: 30.12.2021].
- KEYNOTE-024** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-33
Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The lancet Oncology*. 2017;18(12):1600-9.
Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus 107latinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(7):537-46.
Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *Journal of clinical oncology*. 2021;39(21):2339-49.
- KEYNOTE-042** Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-

- expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* (london, england). 2019;393(10183):1819-30.
- Krawczyk 2015** Krawczyk P, Ramlau R, Spychalski Ł. Świerzewski R. Rak płuca – standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Warszawa 2015.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworu. Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 25.06.2021].
- KRN 2013** Krajowy Rejestr Nowotworów. Płuco i opłucna. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/> [data dostępu: 21.06.2021]
- 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.
- Miller 2005** Miller YE. Pathogenesis of Lung Cancer. Centennial Review. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33(3):216023.
- MP 2021** Kruczala M. Rak płuca. *Medycyna Praktyczna* 2021. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/84436,rak-pluca> [dostęp: 29.11.2021].
- 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: 28.06.2021]
- MSKiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp: 21.06.2021]
- 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: 21.06.2021]
- NCCN 2022** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer, version 4.2022 - September 2, 2022.
- NICE 2021** NICE guideline. Advanced non-squamous (stages IIIB and IV) non-small-cell lung cancer: PD-L1 50% or over (no gene mutation, fusion protein or biomarker). NICE 2021.
- 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.
- Obwieszczenie MZ 2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> [dostęp: 30.05.2022].
- PBAC 2022** <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/cemiplimab-psd-nov-2021.pdf> [dostęp: 30.05.2022].
- PTOK 2022** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice* 2022;18(1):1-39.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu

- leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- SEOM 2019** Majem M, Juan O, Insa A et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol 2019;21(1):3-17.
- Siddiqui 2020** Siddiqui F, Siddiqui AH. Lung Cancer. StatPearls [Internet] 2020. Dostęp online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> [dostęp: 21/06/2021]
- SMC 2022** <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6860/cemiplimab-libtayo-non-sub-final-april-2022-for-website.pdf> [dostęp: 30.05.2022].
- Szczeklik 2020** Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. Medycyna praktyczna. Dostęp on-line: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [data dostępu: 21.06.2021]
- Torre 2016** Torre L, Siegel R, Jemal A, Lung Cancer Statistics. Advances in Experimental Medicine and Biology 2016;893:1-19.
- 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)
- 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, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2020.
- Yang 2013** Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and comorbidities. Journal of Thoracic Disease 2013;5(Suppl. 5):S454-S462.
- ZIN 2021** <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/10/26/pakketadvies-cemiplimab-libtayo> [dostęp: 30.12.2021].