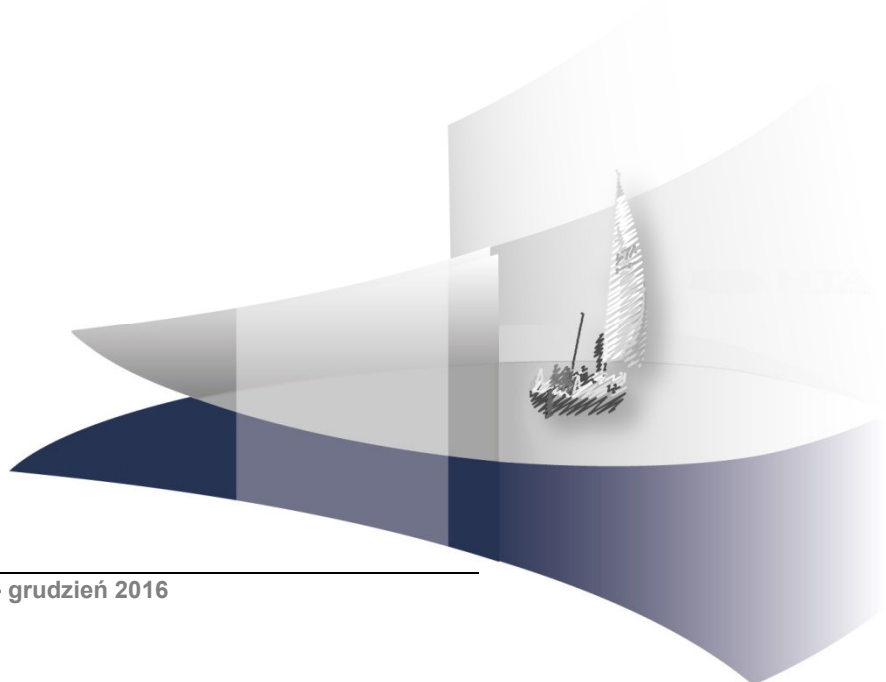


## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

# **PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA**

Wersja 2.0



[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 text block]

[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 text block]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicja.....	9
2.2. Epidemiologia.....	9
2.3. Etiologia i patogenez.....	13
2.4. Przebieg choroby i rokowanie .....	13
2.5. Rozpoznanie .....	15
2.5.1. Diagnostyka .....	15
2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania .....	17
2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	18
2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe .....	18
2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta .....	21
2.7. Metody leczenia .....	22
<b>3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO.....</b>	<b>25</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>34</b>
4.1. Status refundacyjny w Polsce .....	34
4.2. Rekomendacje agencji HTA.....	35
<b>5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....</b>	<b>38</b>
5.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	38
5.2. Schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej .....	38
5.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej .....	38
5.3.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR vs DCT .....	38
5.3.2. Ocena dostępności danych dla porównania PMX vs DCT .....	40
5.4. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej .....	40
<b>6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW.....</b>	<b>41</b>
6.1. Pembrolizumab .....	41
6.2. Docetaksel.....	43

---

6.3. Pemetreksed .....	46
<b>7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM.....</b>	<b>49</b>
7.1. Populacja docelowa .....	49
7.2. Interwencja .....	50
7.3. Komparatory.....	50
7.4. Punkty końcowe .....	51
7.5. Metodyka badań.....	51
7.6. Podsumowanie – PICO.....	52
<b>8. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ .....</b>	<b>53</b>
8.1. Analiza kliniczna.....	53
8.2. Analiza ekonomiczna .....	53
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	54
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>56</b>
<b>10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....</b>	<b>62</b>
<b>11. ANEKS .....</b>	<b>63</b>
11.1. Szczegółowy opis rekomendacji finansowych agencji HTA .....	63
11.2. Koszty terapii.....	66

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie(a) niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>ALK</b>	Kinaza chłoniaka anaplastycznego ( <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CIS</b>	Cisplatyna
<b>CRB</b>	Karboplatyna ( <i>Carboplatin</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>DCT</b>	Docetaksel
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS Scotland</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>ORR</b>	Całkowity odsetek odpowiedzi ( <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death receptor 1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death protein 1 ligand</i> )
<b>PEMBR</b>	Pembrolizumab
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PMX</b>	Pemetreksed ( <i>Pemetrexed</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RTH</b>	Radioterapia ( <i>Radiotherapy</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SIGN</b>	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego pembrolizumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania pembrolizumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. wstępną ocenę kliniczną pembrolizumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
6. przedstawienie kosztów terapii pembrolizumabem oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać pembrolizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie pembrolizumabu ze środków publicznych.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*) to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, który należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. [1] Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2013 roku, **rak płuca stanowi najczęściej występujący nowotwór złośliwy** u mężczyzn oraz drugi co do częstości u kobiet (odpowiednio 18,7% i 8,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe). Co więcej, rak płuca to **najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu** zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (odpowiednio 30,6% i 15,9% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi). [2] Rak płuca uważany jest za jeden z **najgorzej rokujących nowotworów złośliwych**. W grupie pacjentów z zaawansowanym stadium NDRP (IIIB i IV) obserwuje się bardzo niekorzystne rokowanie, o czym

świadczy niski **odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący jedynie 3%**. W przypadku uogólnionego stopnia NDRP (IV stopień) mediana czasu przeżycia pacjentów nie przekracza roku, a ponad 2-letnie przeżycia są niezwykle rzadkie. [1] Niestety, zaawansowane stadium (IIIB i IV) NDRP w momencie diagnozy stwierdza się u większości chorych (60%–85% pacjentów). [1, 3, 4] Możliwości leczenia chorych z **zaawansowanym** rakiem płuca są ograniczone i mają charakter wyłącznie paliatywny. [5] Standardem postępowania w I linii leczenia NDRP jest stosowanie dwulekowych schematów zawierających pochodne platyny (najczęściej cisplatynę) i leki III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel lub pemetreksed) lub w przypadku chorych z obecnością mutacji genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) inhibitorów EGFR – afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu. [6] Niemal u każdego chorego z zaawansowanym NDRP po otrzymaniu chemioterapii I linii dochodzi do progresji nowotworu. Zaleca się, by w miarę możliwości w II linii leczenia stosować terapię opartą o pojedyncze leki (np. docetaksel, pemetreksed), a u pacjentów z mutacją EGFR można zastosować również erlotynib lub gefitynib. Skuteczność chemioterapii standardowej jest ograniczona (mediana przeżycia wydłużona do 8–11 mies.), a dostęp do leczenia celowanego (inhibitory EGFR) ma obecnie wąska grupa pacjentów z mutacją EGFR (10%–15% chorych). [6, 7] **Bardzo wysoka zachorowalność na NDRP oraz niezadowalające efekty terapii stosowanych w zaawansowanym stadium tej choroby powodują, że pojawia się potrzeba uzyskania dostępu do nowych skuteczniejszych terapii zaawansowanego NDRP.** W lipcu 2016 roku Europejska Agencja Leków (EMA) dodała nowe wskazanie rejestracyjne dla pembrolizumabu (Keytruda®), dopuszczając preparat do stosowania w terapii NDRP po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia zaawansowanej postaci NDRP, obok już istniejącego wskazania w terapii przerzutowego czerniaka. [8] Produkt leczniczy Keytruda® może być stosowany u chorych z ekspresją białka PD-L1 w komórkach nowotworu. Leczenie pozwala na znaczne wydłużenie mediany czasu przeżycia pacjentów (nawet do 15 miesięcy u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu) przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii. [9]



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*; ICD-10: C34) to złośliwy nowotwór, który stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc wywodzących się z komórek nabłonkowych (pozostałe 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy). NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. [1] Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, NDRP dzieli się na następujące typy:

- rak płaskonabłonkowy (40% wszystkich przypadków raków płuca),
- gruczolakorak (30% wszystkich przypadków raków płuca),
- rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raków płuca)
- oraz inne rzadkie nowotwory płuc (5%)<sup>1</sup>. [1]

### 2.2. Epidemiologia

#### Świat

Rak płuc jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i drugim najczęściej występującym u kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 2012 roku na świecie odnotowano 1 825 000 zachorowań na raka płuca. Schorzenie to o wiele częściej rozpoznawano u mężczyzn (1 242 000) niż u kobiet (583 000). Liczba zgonów spowodowana rakiem płuc wynosiła natomiast 1 590 000 (1 099 000 wśród mężczyzn i 491 000 wśród kobiet; Tabela 1). Rak płuc występuje częściej w rozwiniętych regionach świata (Europa, obie Ameryki), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka). [10, 11]

Tabela 1.  
Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN) [10]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Rak płuca ogółem	NDRP*	Rak płuca ogółem	NDRP*
Kobiety	583 000	495 550	491 000	417 350
Mężczyźni	1 242 000	1 055 700	1 099 000	934 150
Ogółem	1 825 000	1 551 250	1 590 000	1 351 500

\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że NDRP stanowi 85% wszystkich przypadków raka płuca.

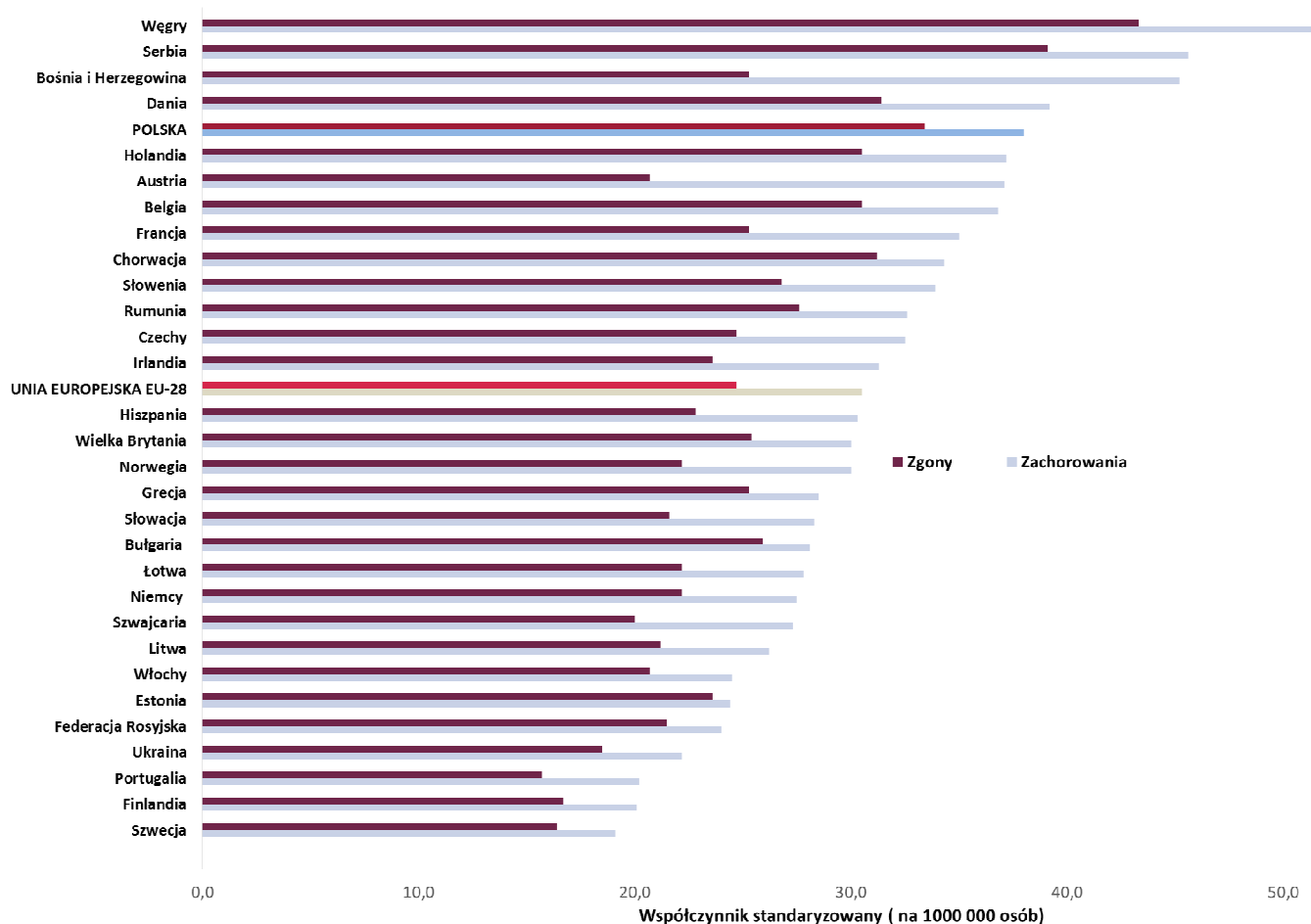
<sup>1</sup> Pozostałe 15% stanowi wymieniany wcześniej rak drobnokomórkowy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy.

## Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w Unii Europejskiej (UE, dane dla 28 krajów członkowskich), w 2012 roku odnotowano ponad 312 tys. przypadków zachorowań na raka płuca i ponad 267 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Do krajów europejskich o wysokim wskaźniku zachorowań i zgonów na raka płuca należą m.in. Węgry, Serbia, Dania, a także Polska (Rysunek 1). [12]

Rysunek 1.

Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuca w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [12]



## Polska

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2013 roku zachorowania na raka płuca stanowiły odpowiednio 18,7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn (I miejsce) oraz 8,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet (II miejsce za rakiem piersi). Rak płuca stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (odpowiednio 30,6% i 15,9% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi). [2] W 2013 roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano w Polsce 14 609 zachorowań na raka płuca wśród mężczyzn oraz 6 915 przypadków zachorowań na raka płuca wśród kobiet. W tym samym roku odnotowano 15 981 zgonów spowodowanych rakiem płuca u mężczyzn oraz 6 647 zgonów na ten nowotwór złośliwy u kobiet (Tabela 2). [2]

**Tabela 2.**  
Zachorowalność na raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2013 roku (KRN) [2]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Rak płuc ogółem	NDRP*	Rak płuc ogółem	NDRP*
<b>Kobiety</b>	6 915	5 878	6 647	5650
<b>Mężczyźni</b>	14 609	12 418	15 981	13 584
<b>Ogółem</b>	21 524	18 295	22 628	19 234

\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że NDRP stanowi 85% wszystkich przypadków raka płuc.

W momencie diagnozy NDRP zaawansowane stadium choroby (IIIB i IV) stwierdza się u co najmniej 60% pacjentów. [3] W zależności od źródła odsetek pacjentów z NDRP w stopniu IIIB/IV wynosi od około 60% do około 80%. [3, 4, 13–15]. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z NDRP (Tabela 2) oszacowano, że liczba pacjentów z zaawansowanym stadium nowotworu może sięgać 12 807 (70%) przypadków.

Dostępne dane odnoszące się do poziomu ekspresji białka PD-L1 w komórkach NDRP, będącego czynnikiem predykcyjnym leczenia opartego na przeciwciałach anti-PD1 i anti-PD-L1, są zróżnicowane. Należy też pamiętać, że pomiarów ekspresji PD-L1 dokonuje się od stosunkowo niedawna. Opublikowane dotąd badania przedstawiają różne punkty odcięcia (minimalny odsetek wybarwionych komórek nowotworu wykazujących ekspresję PD-L1), świadczące o wyniku pozytywnym obecności ekspresji PD-L1. Dane ogólne wskazują, że ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek występuje u około 28–33% pacjentów z NDRP (Tabela 3).

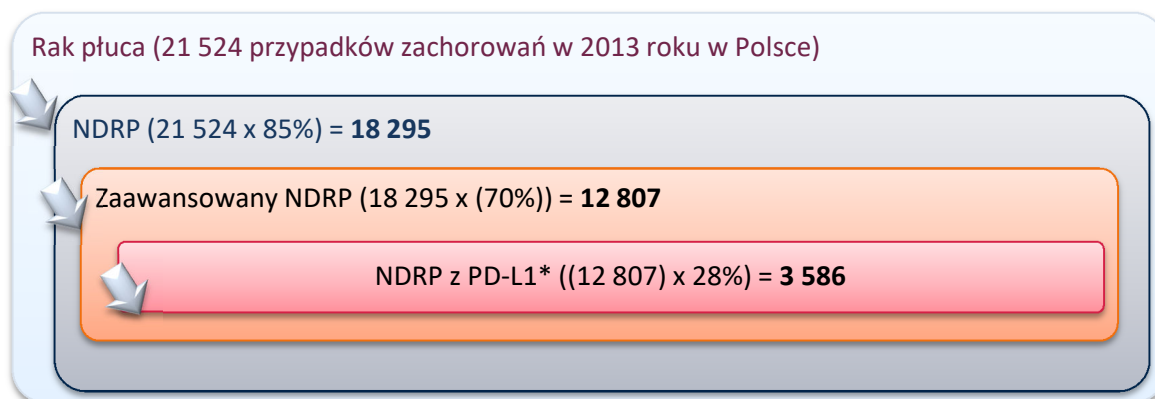
**Tabela 3.**  
Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu

Publikacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
	≥1% komórek	≥5% komórek	≥50% komórek
<b>McLaughlin 2016 [16]</b>		Ogółem: 25%	
<b>D'Incecco 2015 [17]</b>		Ogółem: 45%–50%	
<b>Philips 2015 [18]</b>	56%	49%	bd
<b>Garon 2015 [19]</b>	60,8%	bd	23,2%
<b>ASCO Annual Meeting 2015 [20]</b>		Ogółem 71%	
<b>Gettinger 2014 [21]</b>	bd	60%	bd
<b>Velcheti 2014 [22]</b>		Ogółem: 25-36%	
<b>Herbst 2016 [9]</b>	66%	bd	28%

W oparciu o przedstawione powyżej dane można oszacować populację pacjentów z zaawansowanym stopniem NDRP (stopień IIIB lub IV), u których występuje ekspresja białka PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (Rysunek 2).

**Rysunek 2.**

**Oszacowanie liczby pacjentów z zaawansowanym NDRP (stopień zaawansowania III lub IV) z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworu**

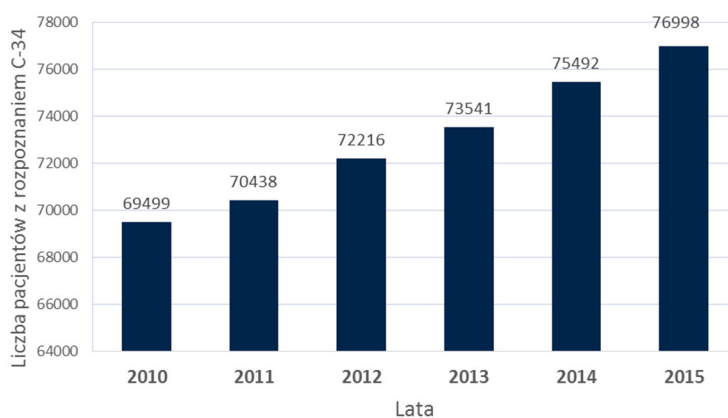


\* Obecność PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworu. Dane odnośnie do ekspresji PD-L1 na podstawie publikacji Herbst 2016. [9]

Dostępne są także dane dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) dostępne w analizie weryfikacyjnej dla niwolumabu opublikowanej w lipcu 2016 roku przez AOTMiT, dostarczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Należy jednak mieć na uwadze, że dane te nie dotyczą zachorowalności na raka płuca, ale chorobowości. Co ważne, w danych pochodzących od NFZ prawdopodobnie odsetek pacjentów w stadium zaawansowanym będzie niższy, ponieważ pacjenci ci żyją relatywnie krótko, natomiast pacjenci w mniej zaawansowanych stadiach NDRP mają dłuższe całkowite przeżycie, przez co są uwzględniani w raportach przez kilka kolejnych lat. Ponadto NFZ uwzględnił w swych danych wszystkich pacjentów z rakiem płuca, tj. pacjentów leczonych zarówno w I jak i w II linii, pacjentów leczonych paliatywnie jak i tych pacjentów, którzy nie przyjmują leczenia (Rysunek 3). [23] Nie odnaleziono innych danych odnośnie do wskaźnika chorobowości raka płuca. Należy mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas przeżycia pacjentów z rakiem płuca<sup>2</sup> (Rozdz. 2.4) wskaźnik chorobowości będzie prawdopodobnie zbliżony do rocznej zapadalności na raka płuca.

**Rysunek 3.**

**Liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [23]**



<sup>2</sup> Mediany przeżycia całkowitego dostępne w badaniach dla terapii standardowej w II linii leczenia NDRP wynoszą około 8 mies. dla pemetreksedu oraz dla docetakselu. [24]

Wysokie wskaźniki epidemiologiczne związane z NDRP sprawiają, że nowotwór ten ma duży wpływ na ponoszone koszty, m.in. związane z leczeniem pacjentów, czy koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych. [25]

### 2.3. Etiologia i patogeneza

NDRP rozwija się z komórek nabłonkowych w wyniku aktywacji onkogenów lub inaktywacji genów supresorowych. [8, 26] Najbardziej znanym czynnikiem wpływającym na zachorowanie na NDRP jest czynne lub bierne palenie tytoniu (działanie rakotwórcze składników dymu tytoniowego). Nałóg nikotynowy 20-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu płuca. Eksperci szacują, że ok. 9 mln Polaków jest uzależnionych od papierosów. Palenie papierosów jest przyczyną 87%–91% zachorowań na raka płuca u mężczyzn i 57%–86% u kobiet. Ryzyko wystąpienia raka płuca jest ściśle związane z liczbą wypalanych dziennie papierosów oraz długością trwania nałogu. Połowa osób uznanych za wieloletnich palaczy umiera o ok. 20–25 lat wcześniej niż osoby niepalące. Zgodnie z badaniami, palenie papierosów wpływa także negatywnie na osoby niepalące. Bierne palenie podnosi ryzyko zachorowania na raka płuca o jedną czwartą, zwiększa także zagrożenie rakiem krtani i przełyku. [5, 27–29]

Do innych, zewnątrzpochodnych czynników wpływających na ryzyko raka płuc należy również ekspozycja na fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe, do których należą: radon, nikiel, chrom, arsen, azbest i związki węglowodorowe. [5] Na zwiększone ryzyko wystąpienia NDRP wpływa także zły stan powietrza. Według badań organizacji HEAL Polska (ang. *Health and Environment Alliance*) wysoki poziom stężenia pyłu zawieszonego (mieszaniny związków organicznych i nieorganicznych potocznie nazywanej smogiem) pochodzącego z palenisk oraz ruchu samochodowego jest przyczyną co 8. zachorowania na raka płuca w Polsce. [30, 31]

Czynniki genetyczne mają mniejsze znaczenie w etiologii NDRP. Do czynników genetycznych wpływających na zachorowanie na NDRP zalicza się polimorfizm genów odpowiedzialnych za metabolizm czynników rakotwórczych oraz za systemy naprawcze DNA. [1]

### 2.4. Przebieg choroby i rokowanie

NDRP jak każdy podtyp raka płuca przebiega długo w sposób bezobjawowy, czego skutkiem jest częste rozpoznawanie choroby w wysokim stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe). [32] W przebiegu raka płuca najczęściej występuje długotrwały kaszel lub zmiana charakteru obecnego kaszlu. Pojawia się także uczucie duszności, świszczący oddech, a w kolejnych etapach chrypka i krwioplucie. Objawom tym towarzyszy szybkie męczenie się, utrata masy ciała i apetytu. [25] Szczegółowy opis objawów raka płuca zestawiono poniżej. [32]

**Objawy ogólne**

- kaszel (45%–75% pacjentów), u 1/3 pacjentów występuje kaszel z odkrztuszeniem wydzieliny,
- duszność (30%–50% pacjentów), spowodowana obturacją dróg oddechowych przez guz, obecnością zmian zapalnych, płynu w jamie opłucnej i osierdziu, a także postępującym rozszewem nowotworu drogami układu limfatycznego,
- niedodma płuca z towarzyszącymi zmianami zapalnymi, ropnymi (ropień płuca) i wysiękiem płuca (częsty objaw typu płaskonabłonkowego NDRP, brak danych dotyczących odsetka pacjentów z tego typu objawami),
- zmiana charakteru lub nasilenia kaszlu oraz pojawienie się krwi w plwocinie (19%–29% pacjentów),
- ból (25%–50% pacjentów), wynik naciekania guza na opłucną ścienną lub ścianę klatki piersiowej, zatorowości płuc lub zapalenia płuc.

**Objawy związane z naciekaniem guza na sąsiednie struktury klatki piersiowej**

- porażenie nerwu przeponowego i uniesienia przepony, widoczne na zdjęciu radiologicznym,
- porażenie nerwu krtaniowego wstecznego po lewej stronie, powodującego chrypkę,
- wysięk opłucnowy,
- zespół górnego rowka klatki piersiowej (zespół Pancoast'a) z bólami barku, kończyny górnej i opadaniem powieki w wyniku naciekania splotu barkowego i pnia współczulnego,
- zespół żyły głównej górnej (z.ż.g.g.); występuje w przypadku naciekania lub ucisku przez guz pierwotny lub powiększone węzły chłonne: obrzęk twarzy i szyi, sinica, rozdzęcie żył szyjnych; objawy niedomogi oddechowej.

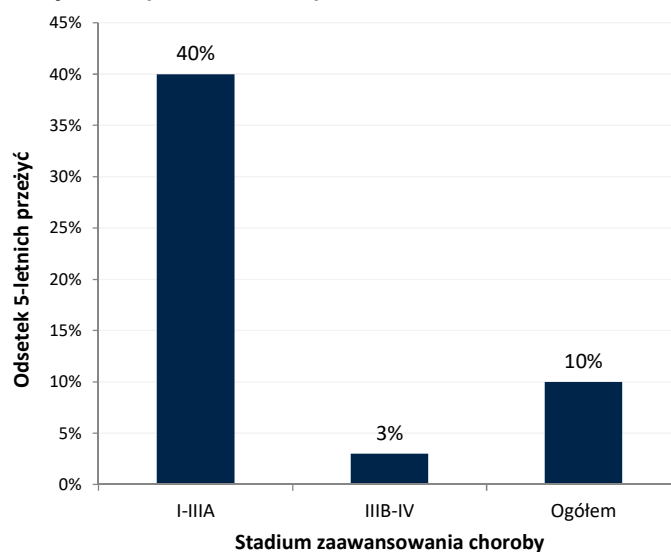
**Objawy związane z przerzutami odległymi**

- przerzuty do nadnerczy - zaburzenia wydzielania hormonów nadnerczy we wszystkich formach,
- przerzuty do wątroby – zwykle bez objawów, może pojawić się ból brzucha, żółtaczka,
- przerzuty do kości – bóle kostne, złamania patologiczne, bolesność uciskowa w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej,
- przerzuty do OUN - objawy nieogniskowe, w tym bóle głowy, nudności, wymioty oraz objawy ogniskowe, np. zaburzenia sensomotoryczne, drgawki, niedowłady i zawroty głowy.

Wysokie wskaźniki epidemiologiczne oraz złe rokowanie u pacjentów z zaawansowanym NDRP wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów. W stadium zaawansowania IIIB lub IV często poza objawami samej choroby, występują dodatkowo choroby współtowarzyszące, a także zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem. Poza pogorszeniem funkcjonowania w aspekcie fizycznym dochodzi do pogorszenia sfery psychicznej i społecznej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuc często odczuwają izolację społeczną, pogorszony nastrój i problemy emocjonalne. Na problemy sfery psychicznej i społecznej duży wpływ ma pogorszenie warunków finansowych pacjentów co jest spowodowane wydatkami związanymi z leczeniem lub też rezygnacją z pracy. Uwzględniając pogorszenie jakości życia pacjentów z rakiem płuca zaleca się poza opieką medyczną także wsparcie psychologiczne zarówno chorych jak i ich rodzin. [33]

Rak płuca uważany jest za jeden z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi w przypadku NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku IV stadium zaawansowania stan sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta. W grupie pacjentów z zaawansowanym NDRP, obejmującym stadia IIIB oraz IV, rokowanie jest niekorzystne, o czym świadczy niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący jedynie 3% (Rysunek 4). Z kolei u chorych w uogólnionym stadium NDRP (IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku, a przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezwykle rzadkie. [1]

**Rysunek 4.**  
**Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [1]**



## 2.5. Rozpoznanie

### 2.5.1. Diagnostyka

Rozpoznanie NDRP rozpoczyna się od zebrania wywiadu od pacjenta w kierunku objawów i oceny czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy, a także przeprowadzeniu badania przedmiotowego. Następnie wykonuje się badania obrazowe tj. badanie rentgenowskie (RTG) i tomografię klatki piersiowej (TK). Ostatecznego rozpoznania NDRP dokonuje się jednak na podstawie oceny obrazu mikroskopowego, do której materiał uzyskuje się poprzez pobranie płwociny lub poprzez wykonanie biopsji guza. Wśród możliwych do przeprowadzenia rodzajów biopsji płuca wyróżnia się:

- biopsję przez ścianę klatki piersiowej (w przypadku zmian obwodowych najbardziej odpowiednią jest biopsja transtorakalna pod kontrolą obrazu tomografii komputerowej),
- biopsję endoskopowa pod kontrolą ultrasonografu (szczególnie przydatna w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia). [1, 5, 32]

Biopsja uznawana jest za inwazyjną metodę diagnostyczną, której przebieg wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak pojawiająca się w 30% przypadków odma opłucnowa, a także krwiopłucie, bolesność i/lub krwiak w miejscu wkłucia, porażenie nerwu międzyżebrowego, krwawienie do jamy opłucnej, zator powietrzny płuca i rozsiew nowotworowy w kanale wkłucia. [34]

Niezbędnym elementem diagnostyki NDRP, wpływającym w późniejszym etapie na wybór właściwego leczenia, jest także określenie stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* inaczej znana jako WHO-Zubroda) lub wg skali Karnofsky'ego (Tabela 4). [5]

**Tabela 4.**  
**Skala ECOG i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [35]**

Skala ECOG		Skala Karnofsky'ego	
Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności	100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy	90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia	80	Stan niemal pełnej aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewiele dolegliwości i objawy choroby
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia	70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
4	Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej, zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
5	Zgon	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
		40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
	x	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
		0	Zgon

Diagnostyka NDRP powinna także uwzględniać badania molekularne. Przy kwalifikowaniu pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR niezbędna jest ocena stanu genu EGFR (obecność aktywującej mutacji), w przypadku oceny możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK zalecane jest przeprowadzenie badań w kierunku rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK). Natomiast przy kwalifikowaniu pacjentów do stosowania immunoterapii (pembrolizumabu) w diagnostyce wymagane jest określenie poziomu ekspresji PD-L1. [1, 5] W przypadku oceny poziomu ekspresji PD-L1, pobrany w trakcie biopsji materiał (utrwalony w formalinie i zatopiony w bloczku parafinowym) bada się poprzez wykorzystanie techniki immunohistochemii (podanie przeciwciała przeciwko poszukiwanym składnikom preparatu). Wykonując test na obecność PD-L1 niezbędne jest uzyskanie preparatu zawierającego minimum 100 żywych komórek nowotworowych. Może być on przeprowadzony w trakcie pierwotnej diagnostyki, jak i w okresie pomiędzy stosowaniem kolejnych linii leczenia, a jego wynik może determinować dalszą ścieżkę leczenia pacjenta. [36]



## 2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania

Ocena zaawansowania NDRP opiera się na systemie TNM, który uwzględnia łączną ocenę trzech cech rozpoznania:

- cecha T – guz pierwotny,
- cecha N – regionalne węzły chłonne,
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów (Tabela 5). [5]

Oparta na systemie TNM ocena NDRP jest podstawą do określenia jego stopnia zaawansowania (Tabela 6). [5]

**Tabela 5.**  
**Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [5]**

Cecha	Charakterystyka
<b>Cecha T</b>	
<b>X</b>	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
<b>T0</b>	Nieobecność cech guza pierwotnego
<b>Tis</b>	Rak <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a) Guz o średnicy nie większej niż 2 cm</li> <li>• b) Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm</li> </ul>
<b>T2</b>	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej,</li> <li>• naciekanie opłucnej trzewnej,</li> <li>• towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca.</li> </ul> T2a: Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm T2b: Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm
<b>T3</b>	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ściana klatki piersiowej, przepona, nerw przeponowy, opłucna śródpiersiowa, osierdzie.</li> </ul> lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
<b>T4</b>	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, nerw krztaniowy wsteczny, przełyk, kręgi, ostroga główna</li> </ul> lub Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca.
<b>Cecha N</b>	
<b>NX</b>	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzpłucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
<b>N2</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/ lub rozwidlenia tchawicy
<b>N3</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowym po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej

Cecha	Charakterystyka
<b>Cecha M</b>	
<b>MX</b>	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
<b>M0</b>	Nieobecność przerzutów odległych
<b>M1</b>	Obecność przerzutów odległych: M1a: Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucznej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucznej/osierdzia, M1b: Przerzuty w odległych narządach

Tabela 6.  
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [5]

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

## 2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

### 2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych stosuje się punkty końcowe związane z czasem tj.:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,
- TTP (*time to progression*) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, [37]
- TTR (*time to response*) – czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby. [38]

Ponadto stosuje się punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie:

- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby. [38]

Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana jest najczęściej w oparciu o kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Stosowanie kryteriów oceny RECIST zapewnia ustandaryzowanie uzyskanych wyników oraz łatwą komunikację ośrodków, w których prowadzona jest dana terapia przeciwnowotworowa. Stosowanie kryteriów RECIST możliwe jest u pacjentów, u których przeprowadzono badania obrazowe tj. RTG, TK lub MRI (Tabela 7). [38, 39]

W przypadku terapii onkologicznych działających na system immunologiczny, odpowiedź na leczenie przeprowadzana jest także w oparciu o opracowane w 2009 roku kryteria irRC (ang. *immune-related Response Criteria*). Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana za pomocą irRC opisywana jest poprzez zmianę objętości nowotworu (*tumor burden*), czyli sumy wszystkich mierzalnych zmian nowotworowych ulegających ewolucji. Metoda irRC umożliwia bardziej dokładne odzwierciedlenie odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania terapii immunologicznych, gdzie pomimo początkowego wzrostu zmiany nowotworowej następuje stabilizacja lub ustąpienie choroby (Tabela 7).

[5] W oparciu o zmiany objętości mierzalnego lub możliwego do oceny nowotworu stosowana jest także ocena Southwest Oncology Group (SWOG; Tabela 7). [5, 40] Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne to zazwyczaj cząsteczki, które poza swoim skutecznym działaniem przeciwnowotworowym mogą wywoływać zdarzenia niepożądane, które nie są korzystne dla pacjenta.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej. [41]

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 4.0 została opracowana w 2010 roku. [42]

Tabela 7.  
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1, mWHO oraz irRC [37–40, 43]

Punkt końcowy	RECIST 1.1	irRC (mRECIST)	SWOG
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny,</li> <li>redukcja do &lt;10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie),</li> <li>wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowity zanik wszystkich zmian nowotworowych (mierzalnych lub niemierzalnych, brak wystąpienia nowych) stwierdzony podczas dwóch kolejnych ocen stanu pacjenta, przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zanik wszystkich mierzalnych zmian, brak nowych zmian oraz nowych objawów choroby</li> </ul>
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>),</li> <li>wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥50% spadek objętości guza względem wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥50% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), bez wystąpienia nowej zmiany lub progresji choroby</li> </ul>
<b>Progresja choroby (PD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego,</li> <li>oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm,</li> <li>jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe,</li> <li>pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 25% wzrost objętości guza w porównaniu z wartością nadir (najniższa zaobserwowana objętość guza w dowolnym punkcie czasowym), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 50% lub ≥10 cm<sup>3</sup> wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie,</li> <li>nasilenie ocenianej choroby, ponowne pojawienie się objawów choroby, które zaniknęły lub pojawienie się nowych zmian chorobowych</li> </ul>
<b>Stabilna choroba (SD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak możliwości wykazania 50% spadku objętości guza w porównaniu z wartościami z punktu początkowego,</li> <li>brak możliwości wykazania 25% wzrostu objętości guza w porównaniu z wartością nadir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak kryteriów PR, CR, PD</li> </ul>

## 2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących terapii przeciwnowotworowych. Zaletami OS jest prostota jego pomiaru, istotność kliniczna i łatwość w interpretacji wyników. Wadą OS jest natomiast wpływ jaki mają na niego stosowane kolejne linie leczenia i inne czynniki pośrednio związane z chorobą. W celu uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS istotny jest także odpowiedni okres obserwacji, który wynosi zwykle od 5 do 10 lat<sup>3</sup>. Obecnie poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, które powinny być uzyskiwane wcześniej – ze względu na możliwość rejestracji nowych leków przeciwnowotworowych – a także powinny być silnie związane z pierwotnym punktem końcowym jakim jest OS. [44]

Ze względu na wymienione wyżej znaczenie zależności między pierwszorzędowym punktem końcowym a jego surogatem poszukiwano opracowań oceniających związek pomiędzy OS i innymi punktami końcowymi (PFS, ORR) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Zidentyfikowano dokumenty obejmujące analizy odnośnie do zastępczych punktów końcowych w terapii zaawansowanego NDRP opublikowane przez FDA (Blumenthal 2015 [45], jeden dokument bazujący na publikacji Blumenthal 2015 (Clarke 2015 [46]) oraz wytyczne FDA z 2015 roku [47].

W przeglądzie Blumenthal 2015 przedstawiono wyniki metaanalizy 14 badań randomizowanych dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że istnieje silna korelacja między PFS i ORR ( $R^2 = 0,89$ ), co prawdopodobnie jest związane z tym, że zarówno ORR jak i PFS bazują na ocenie zmiany nowotworowej (np. z zastosowaniem kryteriów RECIST). Natomiast nie ma korelacji między OS i ORR ( $R^2 = 0,09$ ) oraz OS i PFS ( $R^2 = 0,08$ ). Ponadto wykazano, że pacjenci, którzy odpowiadają na leczenie mają dłuższy PFS i OS niż pacjenci nieodpowiadający na terapię (Tabela 8). [45]

W publikacji Clarke 2015, bazującej na danych z publikacji Blumenthal 2015, przedstawiono wyniki liniowej korelacji pomiędzy ORR, PFS i OS. W analizie uwzględniono jednak tylko dane pochodzące z grup eksperymentalnych/badanych, bez uwzględniania grup kontrolnych z randomizowanych badań klinicznych (RCT) ze względu na ewentualny wpływ fazy *cross-over*. Wyniki analizy wykazały istotną statystycznie korelację między ORR i OS ( $R^2 = 0,74$ ) oraz ORR i PFS ( $R^2 = 0,82$ ; Tabela 8). [46]

Oprócz wyżej opisanych przeglądów systematycznych zidentyfikowano dokument amerykańskiej FDA z 2015 roku, dotyczący zaleceń odnośnie do stosowania punktów końcowych w badaniach składanych do FDA dla leków w terapii zaawansowanego NDRP. W dokumencie tym zaleca się by OS był podstawowym, standardowym punktem końcowym oceniającym efekty kliniczne stosowania leczenia NDRP (Tabela 8). [47]

<sup>3</sup> Warto jednak mieć na uwadze, że w przypadku NDRP czas przeżycia pacjentów rzadko wynosi 5 lat (5-letnie przeżycie wynosi jedynie 3%). [1]

Podsumowując, aktualnie podstawowym punktem końcowym w badaniach klinicznych dla terapii stosowanych w zaawansowanym NDRP powinno być przeżycie całkowite pacjenta (OS), przy uzupełniającej roli ORR oraz PFS.

**Tabela 8.**  
Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad NDRP

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniwane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
<b>Blumenthal 2015 [45]</b>	Analiza zależności między PFS, OS i ORR w zaawansowanym NDRP	Badania złożone w ramach wniosków o rejestrację nowych leków lub aplikacji dla leków biologicznych	OS, PFS, ORR	14 RCT (12 567)	Poziom badań klinicznych <sup>b</sup> : istnieje silna korelacja między PFS i ORR, $R^2 = 0,89$ , brak korelacji między OS i ORR, $R^2 = 0,09$ oraz OS i PFS, $R^2 = 0,08$ (prawdopodobna przyczyna braku korelacji: <i>cross-over</i> , rodzaj stosowanego leczenia po progresji oraz długie przeżycie pacjentów po progresji).
<b>Clarke 2015<sup>a</sup> [46]</b>	Analiza zależności między PFS, OS i ORR w zaawansowanym NDRP				W badaniach uwzględniających jedynie grupy eksperymentalne (grupy badane, nie kontrolne) istnieje silna korelacja liniowa między ORR i OS ( $R^2 = 0,74$ ) oraz między ORR i PFS ( $R^2 = 0,82$ ). Wyniki przemawiają za uznaniem ORR za dobry punkt zastępczy dla OS. Niezbędne jest jednak kontynuowanie badań nad potencjalnymi punktami zastępczymi w NDRP.
<b>FDA 2015 [47]</b>	Rekomendacje dotyczące stosowania konkretnych punktów końcowych w ocenie efektów leczenia zaawansowanego i rozsiazanego NDRP	x	OS, PFS	bd	W badaniach nad NDRP podstawowym punktem końcowym powinno być OS.

$R^2$  – współczynnik korelacji

a) Opierano się o dane z publikacji Blumenthal 2015.

b) Zależność pomiędzy uzyskiwanymi efektami w ramach ORR, PFS i OS uzyskanymi w badaniach.

## 2.7. Metody leczenia

Leczenie NDRP jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania nowotworu, a także innymi elementami takimi jak stan sprawności pacjenta czy występowanie czynników predykcyjnych (mutacje, ekspresja szczególnych białek na powierzchni komórek).

Leczenie chirurgiczne w NDRP stosuje się we wczesnym stopniu zaawansowania (I i II) oraz w niektórych przypadkach stopnia IIIA. Uważa się, że bardziej zaawansowane stadia choroby w zdecydowanej większości przypadków nie kwalifikują się już do leczenia chirurgicznego. [1, 5] Radykalna radioterapia (RTH) jest opcją terapeutyczną, którą stosuje się w przypadku stopnia zaawansowania IIIB. Objętość napromieniowywania powinna obejmować obszar guza oraz zajętych węzłów wnetki i śródpiersia. W sytuacji, gdy pacjenci nie kwalifikują się do stosowania radykalnej RTH (stopień sprawności 2 wg skali Zubroda-WHO/ECOG, obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie, znaczny ubytek masy, współwystępowanie innych chorób) rozważaną opcją leczenia jest

paliatywna RTH lub paliatywna chemioterapia. Paliatywna RTH jest standardem postępowania w leczeniu pacjentów, u których występują bolesne przerzuty do kości lub nieoperacyjne, objawowe przerzuty do mózgu oraz u znacznej części pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP. [5] U pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB można stosować RTH w połączeniu z chemioterapią (R-CTH). R-CTH przynosi korzyści odnośnie do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, ale z drugiej strony prowadzi do zwiększonego ryzyka występowania odczynów popromiennych. [5]

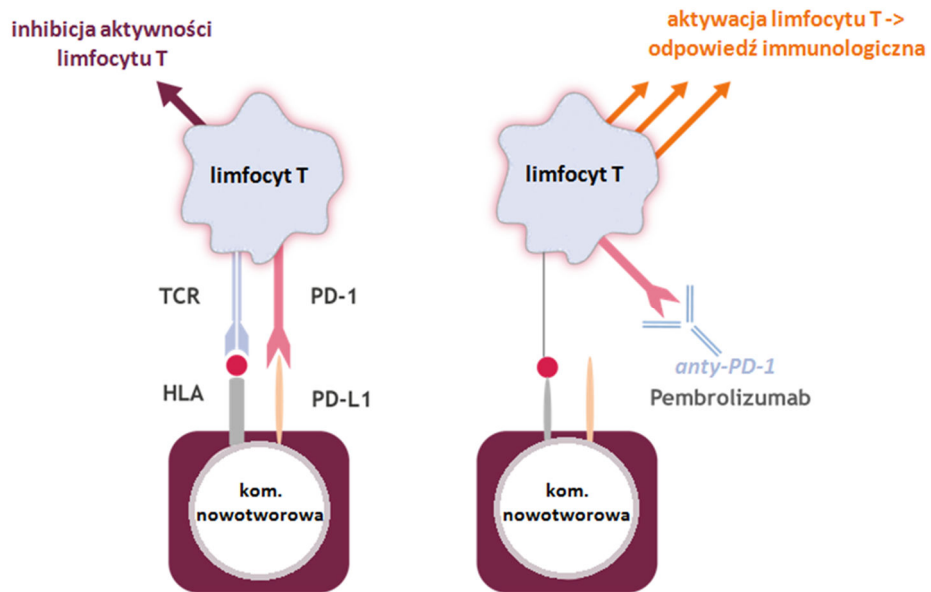
Chemioterapia (CTH) może być stosowana w skojarzeniu z RTH (stopień zaawansowania IIIB) lub stanowić pojedynczą opcję leczenia pacjentów z NDRP (stopień zaawansowania IIIB, w ramach którego nie można zastosować RTH oraz stopień zaawansowania IV). Zastosowanie paliatywnej CTH w leczeniu zaawansowanego NDRP możliwe jest u pacjentów będących w dobrym stanie sprawności, z prawidłową masą ciała i bez chorób współistniejących. [5]

Leczenie zaawansowanego NDRP u chorych z obecnością mutacji EGFR z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu jest relatywnie nowym podejściem terapeutycznym. Z kolei u pacjentów z wykrytą rearanżacją genu ALK, aktywność wykazuje kryzotynib, będący doustnym inhibitorem kinazy ALK, jest to jednak lek obecnie nierefundowany w Polsce. [8, 26]

W ostatnim czasie w leczeniu zaawansowanego NDRP (stadium IIIB lub IV) istnieje możliwość zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem pembrolizumabu lub niwolumabu. Oba leki to przeciwciała monoklonalne, które działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, blokując ich interakcję z ligandami PD-L1 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. W sytuacji bez leczenia receptor PD-1 po połączeniu z ligandem PD-L1 przekazuje sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez połączenie z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywność limfocytów T i umożliwia ich działanie przeciwnowotworowe (Rysunek 5). Ze względu na specyfikę działania przeciwciał anti-PD1 ekspresja białka PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych wydaje się być czynnikiem predykcyjnym tego typu leczenia, stąd przed rozpoczęciem terapii niezbędne jest przeprowadzanie testów w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. [8, 26, 43, 48]

Szczegółowe zalecenia odnośnie do terapii zaawansowanego NDRP przedstawiono w osobnym rozdziale (Rozdz. 3).

Rysunek 5.  
Schemat działania pembrolizumabu. Źródło: [48]



HLA – ludzki antygen leukocytarny (ang. *human leukocyte antigen*); PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death receptor 1*), PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death protein 1 ligand*), TCR – receptor limfocytów T (ang. *T-cell receptor*)



### 3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP przeprowadzono przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej oraz stron internetowych towarzystw naukowych. Łącznie zidentyfikowano 20 dokumentów, w których przedstawiono zalecenia praktyki klinicznej dotyczące omawianego problemu zdrowotnego. Poniżej przedstawiono zestawienie odnalezionych dokumentów (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu NDRP

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2014	[5]
<b>Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP i międzybłoniaku opłucnej – dokument oparty na stanie wiedzy z listopada 2013 roku	2014	[6]
<b>European Society for Medical Oncology (ESMO)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP w III stopniu zaawansowania	2015	[49]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym NDRP (w IV stopniu zaawansowania)	2014	[50]
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuc	2011	[51]
	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym NDRP	2010	[52]
	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP	2009	[53]
	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	2007	[54]
	Ocena skuteczności stosowania gefitynibu w I linii leczenia NDRP	2010	[55]
	Ocena skuteczności stosowania erlotynbu w leczeniu I linii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u pacjentów z mutacją EGFR	2012	[56]
	Ocena skuteczności stosowania erlotynibu i gefitynibu w leczeniu II linii NDRP u pacjentów z mutacją EGFR	2015	[57]
	Ocena skuteczności stosowania kryzotylinbu w leczeniu ≥II linii NDRP u pacjentów z rearanzacją genu ALK	2013	[58]
	Ocena skuteczności stosowania afatynibu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u pacjentów z mutacją EGFR	2014	[59]
	Ocena skuteczności stosowania nintedanibu w leczeniu lokalnie zaawansowanego, przerzutowego lub nawrotowego NDRP	2015	[60]
	Ocena skuteczności stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH opartą na związkach platyny w I linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	2008	[61]
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia NDRP	2014	[62]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</b>	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania	2015	[63]
<b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia NDRP	2016	[64]
		2016	[65]
<b>Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)</b>	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w IV stopniu zaawansowania	2013	[66]

W większości odnalezionych wytycznych zaznaczono, że wybór właściwej strategii leczenia NDRP zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i powinien być oparty na wynikach badań histologicznych, określeniu molekularnej patologii guza, wieku pacjenta, stanu sprawności oraz występowania chorób współtowarzyszących. [5, 49, 50, 62, 64] Wytyczne zwracają także uwagę na konieczność przeprowadzania wiarygodnych testów molekularnych wykrywających czynniki predykcyjne (aktywująca mutacja EGFR, rearanżacja genu ALK, ekspresja białek PD-L1), co umożliwia kwalifikowanie pacjentów do określonych form terapii. [5, 6, 63, 64, 66]

### I linia leczenia

Zgodnie z większością wytycznych, u pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB zastosowanie zabiegu chirurgicznego możliwe jest w przypadku zdiagnozowania choroby w stopniu T4N0 (nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych) lub T4N1 (przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych i/lub wnekowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrz płucnych). U chorych ze stopniem zaawansowania T1-3N3 i T4N2-N3 (przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia) standardowym postępowaniem jest zastosowanie samej RTH lub w skojarzeniu z CTH. Terapia skojarzona może być przeprowadzana jednocześnie lub w sposób sekwencyjny, przy czym za bardziej skuteczne uważane jest leczenie jednoczesne. Najczęściej wskazywanymi schematami CTH dodawanymi równocześnie do RTH są schematy dwulekowe złożone z cisplatyny lub karboplatyny (stosowanej w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny) skojarzonych z etopozydem lub winorelbina. Z kolei w przypadku sekwencyjnie prowadzonego leczenia RTH i CTH, oprócz wyżej wymienionych leków możliwe jest skojarzenie cisplatyny lub karboplatyny z docetakselem, paklitakselem lub gemcytabiną. [5, 49] U pacjentów z NDRP w stopniu IIIB, którzy mają przeciwwskazania do stosowania radykalnej RTH należy rozważyć zastosowanie paliatywnej RTH lub paliatywnej CTH. [5]

Leczenie paliatywne jest jedyną możliwą opcją w terapii pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania. Rozważanymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej są: CTH, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, leki z grupy inhibitorów ALK, immunoterapia z zastosowaniem nowych leków (pembrolizumab, niwolumab), paliatywna RTH lub leczenie objawowe. [5, 63]

Polskie, podobnie jak zagraniczne wytyczne zaznaczają, że leczenie IV stopnia zaawansowania NDRP paliatywną CTH jest możliwe w grupie pacjentów spełniających poniższe kryteria:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0–1 pkt wg skali ECOG/WHO lub co najmniej 70 punktów w skali Karnofsky'ego),
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia,
- brak poważnych chorób współistniejących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia,
- wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek, układu sercowo-naczyniowego i oddechowego,
- możliwość przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie. [5, 63]

U pacjentów z wyżej wymienioną charakterystyką wszystkie wytyczne jako podstawową formę I linii leczenia zalecają stosowanie złożonej CTH opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z m.in., winorelbina, gemcytabiną, docetakselem, lub pemetreksedem. [5, 6, 49, 50, 62, 64] U pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których występują bezwzględne przeciwwskazania do stosowania pochodnych platyny powinno się stosować CTH jednolekową. [5, 6, 49, 64]

U pacjentów z aktywującą mutacją w genie EGFR zalecanymi opcjami terapeutycznymi są leki o charakterze inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR tj. afatynib, erlotynib oraz gefitynib. U pacjentów z gruczolakorakiem i rearanżacją genu ALK lub ROS1 wskazywaną opcją terapeutyczną jest leczenie kryzotynibem. [5, 55, 56, 59, 62–64]

### **Leczenie podtrzymujące**

W sytuacji uzyskania przez pacjentów obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji nowotworu pod wpływem I linii leczenia NDRP, większość wytycznych (PTOK, ESMO, AHS, NCCN, NICE) zaleca rozważenie zastosowania leczenia podtrzymującego. W ramach terapii podtrzymującej zalecane jest kontynuowanie leczenia z użyciem co najmniej jednego z leków stosowanych w I linii (np. dalsze stosowanie pemetreksedu po wcześniejszym stosowaniu schematu z użyciem tego leku) lub przełączenie (*“switch”*), a więc rozpoczęcie podawania leku zalecanego w I linii leczenia, ale innego niż ten zastosowany w I linii leczenia (np. stosowanie pemetreksedu w sytuacji, gdy wcześniej stosowano terapię z docetakselem lub odwrotnie). Niektóre wytyczne (PTOK, ESMO) zaznaczają, że leczenie podtrzymujące powinno być podejmowane u pacjentów w dobrym lub w bardzo dobrym stanie sprawności (0–1 pkt w skali ECOG). [50, 52, 63, 64, 66]

### **II i kolejne linie leczenia**

Docetaksel oraz pemetreksed są lekami zalecanymi przez większość wytycznych jako właściwa opcja leczenia pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu paliatywną CTH z zastosowaniem pochodnych platyny, przy czym stosowanie pemetreksedu powinno być ograniczone do pacjentów, u których nie występuje płaskonabłonkowy typ NDRP (PTOK, wytyczne grupy polskich ekspertów,

ESMO, ASCO, SIGN, AHS). Jedynie brytyjski NICE nie rekomenduje stosowania pemetreksedu w II i kolejnych liniach leczenia NDRP. [5, 6, 50, 58, 62, 64]

Autorzy wytycznych NCCN wskazują na możliwość stosowania u pacjentów w dobrym stanie sprawności (0–2 pkt. wg skali ECOG) po wystąpieniu progresji po wcześniejszym leczeniu systemowym, przeciwciał anty-PD1, tj. pembrolizumabu (konieczne wcześniejsze określenie ekspresji białka PD-L1 na komórkach nowotworowych) lub niwolumabu. Innymi opcjami terapeutycznymi wskazywanymi dla tej grupy pacjentów są docetaksel (w tym także w skojarzeniu z ramucyrumabem), pemetreksed oraz gemcytabina. Warunkiem zastosowania powyższych leków jest brak ich wcześniejszego stosowania. Agencja NICE wskazuje również na możliwe stosowanie w II linii leczenia NDRP terapii złożonej z nintedanibu i docetakselu (NDRP o histologii gruczolakoraka). [4, 11, 15, 17]

Pacjenci ze stwierdzoną rearanżacją genu ALK mogą otrzymać kryzotynib. Jedynie NICE wydało negatywną rekomendację dotyczącą jego stosowania, z powodu braku efektywności kosztowej. Agencja NICE zwróciła także uwagę na fakt, że kryzotynib wydłuża przeżycie pacjentów w porównaniu z CTH, ale wielkość uzyskanego efektu jest niemożliwa do określenia. U pacjentów z rearanżacją ALK, NCCN wskazuje na możliwość zastosowania w II i kolejnych liniach leczenia innych poza kryzotynibem leków tj. alektynibu lub ozymertynibu. Wszystkie wytyczne w II linii leczenia chorych z mutacją w genie EGFR zalecają stosowanie erlotynibu. Z kolei gefitynib jest rekomendowany przez większość wytycznych – jedynie NICE wydało negatywną rekomendację dotyczącą gefitynibu. [5, 50, 57, 58, 60, 62, 64, 66].

Polskie wytyczne (PTOK 2015) u chorych w dobrym stanie sprawności, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR, w III linii leczenia zalecają stosowanie erlotynibu lub gefitynibu. Wytyczne opracowane przez grupę polskich ekspertów w 2014 roku nie zalecają chemioterapii w III linii leczenia. Wytyczne ASCO i ESMO w III linii leczenia wskazują jedynie na leczenie erlotynibem (o ile w poprzednich liniach nie stosowano inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR). Z kolei NCCN zaleca zastosowanie w III linii leczenia NDRP leku, który nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia (pembrolizumab, niwolumab, erlotynib, afatynib, docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, ramucyrumab + docetaksel). Również AHS zaleca stosowanie w III linii leczenia pojedynczego leku, który nie był wcześniej podawany (docetaksel lub erlotynib w przypadku płaskonabłonkowego NDRP, w przypadku pozostałych typów histologicznych docetaksel, paklitaksel, gemcytabina lub pemetreksed). [5, 6, 63, 66]

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczące  $\geq$  II leczenia zaawansowanego NDRP (Tabela 10, Tabela 11).

Tabela 10.  
Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany NDRP w ≥II linii leczenia

Schemat	PTOK 2014	GE 2014	ESMO 2015	NICE*	SIGN 2014	ASCO 2015	NCCN 2016	AHS 2013	
<b>Chemioterapia</b>									
Docetaksel	TAK								
Pemetreksed <sup>a</sup>	NIE								
Gemcytabina	NIE								
Inne leki cytotoksyczne	NIE								
CTH złożona	TAK <sup>c</sup>								
<b>Inne rodzaje terapii</b>									
Przeciwciała anty-PD-L1	Pembrolizumab							TAK <sup>d</sup>	
	Niwolumab							TAK	
Inhibitory EGFR-TKI	Afatynib							TAK	
	Erlotynib	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK		
	Gefitynib	TAK	TAK	NIE				TAK	
	Kryzotynib	TAK	TAK	NIE				TAK	
Inhibitory aktywności kinazy ALK	Cerytynib							TAK	
	Alektynib							TAK	
	Ozymertynib							TAK	
Ramucyrumab i docetaksel							TAK		
Nintedanib i docetaksel							TAK		
Cetuksymab	NIE								
Bewacyzumab	NIE								

Przeciwciała anty-PD-L1 są zarejestrowane od niedawna, przez co zostały uwzględnione tylko przez najnowsze wytyczne leczenia.

\*Obejmuje dokumenty NICE 2007, 2013, 2015.

GE – grupa ekspertów; TAK – bez ograniczeń; TAK\*\* – tylko płaskonabłonkowy typ NDRP; TAK – pacjenci z rearanżacją genu ALK; TAK – pacjenci z aktywującą mutacją EGFR; NIE – terapie niezalecane

a) AHS: NDRP o histologii gruczolakoraka. PTOK, GE, ESMO, SIGN, ASCO, NCCN: NDRP z wyjątkiem histologicznego typu płaskonabłonkowego NDRP.

b) Cisplatylna w skojarzeniu z docetakselem, pemetreksedem, paklitakselem lub winorelbina; karboplatyna w skojarzeniu z nabpaklitakselem, paklitakselem, pemetreksedem lub docetakselem

c) Terapia dwulekowa oparta na pochodnej platyny (cisplatylna lub karboplatyna). Dotyczy pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem NDRP i z aktywującą mutacją EGFR, którzy nie odpowiedzieli na leczenie I linii z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR.

d) U chorych z ekspresją PD-L1.

Tabela 11.  
Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany NDRP w ≥II leczenia

Towarzystwo/ organizacja	Dokument [REF]	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
		CTH	Inne rodzaje terapii	
<b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP [5]	<u>Jednolekowa CTH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel (niezależnie od typu histologicznego NDRP)</li> <li>• pemetreksed (tylko niepłaskonabłonkowy NDRP)</li> </ul>	Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (pacjenci ze stwierdzoną obecnością aktywującej mutacji EGFR): <ul style="list-style-type: none"> <li>• gefitynib</li> <li>• erlotynib</li> </ul> Leki z grupy inhibitorów ALK (pacjenci z rearanżacją ALK): <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryzotyn b (trudny dostęp do leku w Polsce)</li> </ul>	Jednolekowa CTH: <ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel i inne leki cytotoksyczne poza pemetreksedem i docetakselem (brak uzasadnienia w wynikach badań klinicznych dotyczących II linii leczenia NDRP)</li> </ul>
<b>Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP i międzybłoniaku opłucnej – dokument oparty na stanie wiedzy z listopada 2013 roku [6]	<u>Jeżeli uzyskano ≥3 mies. odpowiedź na leczenie I linii.</u> <u>Jednolekowa CTH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel (niezależnie od typu histologicznego NDRP)</li> <li>• pemetreksed (tylko niepłaskonabłonkowy NDRP)</li> </ul>	<u>Jeżeli uzyskano ≥3 mies. odpowiedź na leczenie I linii.</u> Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (pacjenci ze stwierdzoną obecnością aktywującej mutacji EGFR): <ul style="list-style-type: none"> <li>• gefitynib</li> <li>• erlotynib</li> </ul> Leki z grupy inhibitorów ALK (pacjenci z rearanżacją ALK): <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryzotyn bu (trudny dostęp do leku w Polsce)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne leki poza pemetreksedem i docetakselem (brak uzasadnienia w wynikach badań klinicznych dotyczących II linii leczenia NDRP)</li> <li>• chemioterapia w III linii leczenia</li> <li>• inhibitory EGFR (erlotynib, gefitynib) u pacjentów <u>z brakiem aktywującej mutacji EGFR</u>.</li> <li>• cetuksymab,</li> <li>• bewacyzumab.</li> </ul>
<b>European Society for Medical Oncology (ESMO)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym NDRP [50]	<u>Jednolekowa CTH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel (niezależnie od typu histologicznego NDRP)</li> <li>• pemetreksed (tylko niepłaskonabłonkowy NDRP)</li> </ul>	Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (pacjenci ze stwierdzoną obecnością aktywującej mutacji EGFR, o ile nie stosowano tego typu leczenia w I linii): <ul style="list-style-type: none"> <li>• afatyn b</li> <li>• gefitynib</li> <li>• erlotynib (erlotynib zaleca się także w przypadku nieznanego statusu EGFR lub w przypadku braku mutacji EGFR)</li> </ul> Leki z grupy inhibitorów ALK (pacjenci z rearanżacją ALK): <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryzotyn b</li> </ul>	x

Towarzystwo/ organizacja	Dokument [REF]	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
		CTH	Inne rodzaje terapii	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca [51]	<u>Jednolekowa CTH:</u> • docetaksel (nawrót po chemioterapii)	x	⊗
	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP [54]	⊗	x	• Pemetreksed w leczeniu II linii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP po niepowodzeniu chemioterapii.
	Ocena skuteczności stosowania erlotyn bu i gefityn bu w leczeniu II linii NDRP u pacjentów z mutacją EGFR [57]	⊗	Erlotynib w II linii leczenia NDRP (pacjenci z obecnością aktywującej mutacji EGFR lub nieznanym statusem genu EGFR – problemy z przeprowadzeniem testu diagnostycznego, duże prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku testu), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR	• Gefitynib po niepowodzeniu chemioterapii, • erlotyn b w II linii leczenia NDRP (u pacjentów z brakiem aktywującej mutacji EGFR).
	Ocena skuteczności stosowania kryzotyn bu w leczeniu ≥II NDRP u pacjentów z rearanżacją genu ALK	x	x	• Kryzotyn b w leczeniu zaawansowanego NDRP pacjentów z rearanżacją genu ALK.
	Ocena skuteczności stosowania afatyn bu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u pacjentów z mutacją EGFR [59]	x	Afatynib w ≥II linii leczenia NDRP (pacjenci z obecnością aktywującej mutacji EGFR, brak wcześniejszego stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR)	x
	Ocena skuteczności stosowania nintedanibu w leczeniu lokalnie zaawansowanego, przerzutowego lub nawrotowego NDRP [60]	Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii gruczolakoraka po niepowodzeniu chemioterapii		x

Towarzystwo/ organizacja	Dokument [REF]	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
		CTH	Inne rodzaje terapii	
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego NDRP [62]	<u>Jednolekowa CTH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel (niezależnie od typu histologicznego NDRP)</li> <li>• pemetreksed (tylko niepłaskonabłonkowy NDRP)</li> </ul>	Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• erlotynib</li> </ul>	x
<b>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</b>	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania [63]	<u>Jednolekowa CTH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel (niezależnie od typu histologicznego NDRP)</li> <li>• pemetreksed (tylko niepłaskonabłonkowy NDRP)</li> </ul> <p>Złożona CTH (dotyczy pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i z aktywną mutacją EGFR, którzy nie odpowiedzieli na leczenie I linii z zastosowaniem inh bitora kinazy tyrozynowej EGFR):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cisplatyna + docetaksel,</li> <li>• cisplatyna + paklitaksel,</li> <li>• cisplatyna + pemetreksed,</li> <li>• cisplatyna + winorelbina,</li> <li>• karboplatyna + nabpaklitaksel,</li> <li>• karboplatyna + paklitaksel,</li> <li>• karboplatyna + pemetreksed,</li> <li>• karboplatyna + docetaksel</li> </ul>	Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR <ul style="list-style-type: none"> <li>• gefitynib</li> <li>• erlotynib</li> </ul> <p>Leki z grupy inhibitorów ALK: certynib (pacjenci z rearanżacją ALK po niepowodzeniu leczenia kryzotyńbem)</p>	x
<p>W przypadku pacjentów z aktywną mutacją EGFR leczonych inh bitorem kinazy tyrozynowej, u których wystąpiła progresja po uprzedniej odpowiedzi na leczenie możliwe przejście na CTH lub rozpoczęcie leczenia innym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR</p>				



Towarzystwo/ organizacja	Dokument [REF]	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
		CTH	Inne rodzaje terapii	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia NDRP [64]	<u>Jednolekowa CTH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel</li> <li>• pemetreksed (z wyjątkiem płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• gemcytabina</li> </ul>	Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (pacjenci ze stwierdzoną obecnością mutacji aktywującej EGFR) <ul style="list-style-type: none"> <li>• afatyn b</li> <li>• gefitynib</li> <li>• erlotynib</li> <li>• ozymertin b (mutacja EGFR T790M)</li> </ul> Leki z grupy inhibitorów ALK (pacjenci z rearanżacją ALK): <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryzotyn b</li> <li>• cerytyn b</li> <li>• alektynib</li> </ul> Immunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pembrolizumab (pacjenci z ekspresją PD-L1)</u></li> <li>• niwolumab</li> </ul>	x
		Ramucyrumab + docetaksel w ≥II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP		
Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w IV stopniu zaawansowania [66]	<u>Jednolekowa CTH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel (płaskonabłonkowy NDRP)</li> <li>• pemetreksed (NDRP o histologii gruczolakoraka)</li> </ul>	Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• erlotynib (płaskonabłonkowy NDRP)</li> </ul> Leki z grupy inhibitorów ALK (pacjenci z rearanżacją ALK): <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryzotyn b</li> </ul>	x

## 4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

### 4.1. Status refundacyjny w Polsce

W ramach niniejszego rozdziału dokonano analizy aktualnie finansowanych w Polsce form i metod leczenia  $\geq$ II linii zaawansowanego (stopeń IIIB lub IV) NDRP:

- leczenia refundowanego w ramach programów lekowych,
- leczenia refundowanego w ramach katalogu chemioterapii.

#### **Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”**

Do programu lekowego z zastosowaniem pemetreksedu kwalifikowani są dorośli z nowotworem w stopniu zaawansowania IIIB (wyjątek stanowią przypadki, w których możliwe jest zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii) lub IV o typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych, u których stosowano wielolekową CTH z udziałem pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 r.ż. – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny). U pacjentów niezbędne jest wykazanie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej CTH (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co najmniej 3 miesiące) oraz progresji choroby po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia. Ponadto niezbędnym kryterium kwalifikacji jest nieobecność zdarzeń niepożądanych po wcześniejszej CTH (z wyjątkiem łysienia). [67]

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego z zastosowaniem erlotynibu oraz gefitynibu w II linii leczenia NDRP także obejmują wymóg wcześniejszego stosowania CTH opartej na pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 r.ż. – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny) oraz progresji choroby po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia CTH. Istotnym kryterium w przypadku stosowania powyższych leków jest wykazanie aktywującej mutacji w genie EGFR. [67]

#### **Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu terapii raka płuca (ICD-10 C34) w ramach katalogu chemioterapii**

Tabela 12 przedstawia zestawienie leków w katalogu chemioterapii stosowanych w terapii raka płuca (ICD-10 C34) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku. [67]

**Tabela 12.**  
**Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [67]**

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca
Docetaksel	Camitotic, Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Accord, Docetaxel Kabi
Etopozyd	Etoposid Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabine Accord, Gemcitabine Actavis, Gemcitabinum Accord, Gemsol
Izofosfamid	Holoxan
Irynotekan	Campto, Irinotecan Fresenius, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe
Metotreksan	Methotrexat-Ebewe, Trexan, Ebetrexat
Mitomycyna	Mitomycin C Kyova
Oktreoitudum	Sandostatin, Sandostatin LAR
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel
Topotekan	Hycamtin, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord
Winblastyna	Vinblastin Rychter
Winkrystyna	Vincristin Rychter, Vincristine Teva
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer
Cisplatyna	Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord
Cyklofosfamid	Endoxan
Dokсорubicyna	Adriblastina, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicinum Accord
Epirubicyna	Epirubicin Ebewe, Epirubicin Accord, Episindan, Farmorubicin PFS, Epimedac

### Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Spośród leków najczęściej zalecanych przez wytyczne do stosowania w  $\geq$ II linii leczenia NDRP, aktualnie w Polsce refundowane są: docetaksel, pemetreksed, erlotynib oraz gefitynib. W Polsce we wskazaniu NDRP w  $\geq$ II linii leczenia nie refunduje się natomiast żadnego z inhibitorów aktywności kinazy ALK (kryzotynib, cerytynib, alektynib, ozymertynib), afatynibu, przeciwciał anty-PD-L1 (pembrolizumab, niwolumab), ramucyrumabu, nintedanibu, cetuksymabu oraz bewacuzymabu.

## 4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu NDRP w  $\geq$ II linii. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH). Poniżej zaprezentowano wyniki przeszukania dla przeciwciał anty-PD-L1 oraz najczęściej zalecanych do stosowania w analizowanej populacji (Rozdz. 3) docetakselu oraz pemetreksedu. Szczegółowe rekomendacje wydane dla innych leków stosowanych w NDRP zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 11.1).

## **Pembrolizumab**

Zasadność finansowania pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z przerzutowym NDRP z ekspresją PD–L1, u których doszło do progresji po zastosowaniu CTH zawierającej związek platyny, jest obecnie przedmiotem oceny przez agencje NICE oraz CADTH. [68, 69]

## **Niwolumab**

Polska agencja wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego obejmującego leczenie płaskonabłonkowego NDRP. Swoją decyzję AOTMiT uzasadnił ograniczonymi wynikami skuteczności pochodzącymi z 1 RCT, a także brakiem efektywności kosztowej. [70]

Agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania niwolumabu w leczeniu pacjentów zarówno z płaskonabłonkowym jak i niepłaskonabłonkowym NDRP w dobrym stanie sprawności wg ECOG, po progresji następującej w trakcie lub po zastosowaniu wcześniejszej CTH. [71] Agencja CADTH wydała również pozytywną rekomendację (jednakże warunkowaną finansowo) dotyczącą stosowania niwolumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP będących w dobrym stanie sprawności, którzy ulegli progresji w trakcie stosowania lub po uprzednim zastosowaniu CTH. [72]

Kwestia rekomendacji niwolumabu w leczeniu NDRP o typie płaskonabłonkowym jest obecnie przedmiotem oceny NICE, która dotyczy pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP po uprzednim stosowaniu CTH oraz pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP po niepowodzeniu  $\geq 1$  linii leczenia. [73, 74]

## **Docetaksel**

Pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania docetakselu w II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP wydały AOTMiT i NICE. Brytyjska agencja zaznaczyła, że pozytywnie odnosi się do finansowania docetakselu w monoterapii. [51, 75]

## **Pemetreksed**

Agencje HAS i SMC wydały pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania pemetreksedu w II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z wyjątkiem przeważającego typu płaskonabłonkowego. [76, 77] Agencja AOTMiT również wydała pozytywną opinię dotyczącą stosowania pemetreksedu w II linii leczenia NDRP. [78] Negatywną rekomendację dotyczącą pemetreksedu w II linii wydała NICE. Swoją decyzję, brytyjska agencja uargumentowała brakiem odpowiedniej efektywności kosztowej w porównaniu z docetakselem i leczeniem objawowym. [54]

**Tabela 13.**  
**Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w ≥II linii leczenia NDRP**

Substancja lecznicza	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
<b>Pembrolizumab</b>	BR	W toku [69]	BR	BR	W toku [68]	BR
<b>Niwolumab</b>	NR [70]	W toku [73, 74]	BR	BR	PR [72]	PR [71]
<b>Docetaksel</b>	PR [75]	PR [51]	BR	BR	BR	BR
<b>Pemetreksed</b>	PR [78]	NR [54]	PR [76]	PR [77]	BR	BR

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja

## 5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

### 5.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej była identyfikacja danych odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (PEMBR) oraz ocena możliwości porównania go z potencjalnymi komparatorami: docetakselem (DCT) oraz pemetreksedem (PMX).

W ramach niniejszej wstępnej analizy klinicznej zdefiniowano następujące cele szczegółowe:

- wstępna ocena skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR w  $\geq$ II linii leczenia NDRP,
- wstępna ocena dostępności badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla potencjalnych komparatorów, tj. PMX oraz DCT w  $\geq$ II linii leczenia NDRP.

### 5.2. Schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

W pierwszej kolejności przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych dotyczących PEMBR stosowanego w  $\geq$ II linii leczenia NDRP. W wyniku przeszukania zidentyfikowano 1 RCT przedstawiające bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z DCT (badanie KEYNOTE-010). [9]

Ze względu na brak badań, których przedmiotem było bezpośrednie porównanie PEMBR z drugim potencjalnym komparatorem (PMX) sprawdzono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego obu terapii. W związku z powyższym przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych umożliwiających identyfikację RCT porównujących PMX vs DCT, co umożliwiłoby dokonanie porównania pośredniego PEMBR vs PMX przez wspólną grupę referencyjną DCT.

### 5.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

#### 5.3.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR vs DCT

Badanie KEYNOTE-010 to otwarte randomizowane badanie II/III fazy, w ramach którego dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR w dwóch dawkach (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.) w porównaniu ze standardowym leczeniem DCT u pacjentów z uprzednio leczonym nieskutecznie NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1% komórek nowotworu<sup>4</sup>. W ramach badania zaplanowano (a priori) i przeprowadzono także analizę w grupie chorych z ekspresją PD-L1 w  $\geq$ 50% komórek. [9]

<sup>4</sup> W ramach badania przeprowadzono stratyfikację odnośnie do poziomu ekspresji PD-L1: 1–49% oraz  $\geq$ 50%.

Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji ogólnej badania KEYNOTE-010 wykazała, że stosowanie PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. w porównaniu z DCT przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, a także istotnie statystycznie wyższego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zarówno w grupie chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 1% jak i w subpopulacji z ekspresją przynajmniej 50% komórek nowotworu (Tabela 14, Tabela 15). Efekt ten nie był widoczny w podgrupie pacjentów z niższym poziomem ekspresji PD-L1 (1–49%). [9]

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach badania KEYNOTE-010 wykazała, że wśród pacjentów leczonych PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych w stopniach 3–5. uznanych za związane z leczeniem było znamienne niższe w porównaniu do pacjentów leczonych DCT (odpowiednio 63% vs 81% oraz 13% vs 35%). [9]

**Tabela 14.**  
Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. vs DCT u pacjentów z NDRP

Populacja (poziom ekspresji PD-L1)	PEMBR		DCT		PEMBR vs DCT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>						
PD-L1 TPS ≥50%	139	14,9 mies. [10,4; NR]	152	8,2 mies. [6,4; 10,7]	<b>0,54 [0,38; 0,77]</b>	<b>0,0002</b>
PD-L1 TPS 1–49% <sup>a</sup>	205	9,4 mies. [bd]	191	8,6 mies. [bd]	0,79 [0,61; 1,04]	bd
PD-L1 TPS ≥1%	344	10,4 mies. [9,4; 11,9]	343	8,5 mies. [7,5; 9,8]	<b>0,71 [0,58; 0,88]</b>	<b>0,0008</b>
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</b>						
PD-L1 TPS ≥50%	139	5,0 mies. [4,0; 6,5]	152	4,1 mies. [3,6; 4,3]	<b>0,59 [0,44; 0,78]</b>	<b>0,0001</b>
PD-L1 TPS 1–49% <sup>a</sup>	205	3,1 mies. [bd]	191	3,9 mies. [bd]	1,07 [0,85; 1,34]	bd
PD-L1 TPS ≥1%	344	3,9 mies. [3,1; 4,1]	343	4,0 mies. [3,1; 4,2]	0,88 [0,74; 1,05]	0,07

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*)  
a) Dane z publikacji Garon 2016, analiza *post-hoc*.

**Tabela 15.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	PEMBR	DCT	PEMBR vs DCT			Wartość p
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Odsetek [95%CI] <sup>a</sup>	
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>						
ORR (PR)*	42/139 (30%)	12/152 (8%)	<b>3,83 [2,10; 6,97]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>	23,3% [14,8; 32,1]	<b>&lt;0,0001</b>
CR	0/139 (0%)	0/152 (0%)	ND	ND	bd	bd
<b>PD-L1 TPS 1–49%<sup>b</sup></b>						
ORR (PR)*	20/205 (10%)	20/191 (10%)	0,93 [0,52; 1,68]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd	bd
CR	0/205 (0%)	0/191 (0%)	ND	ND	bd	bd

Punkt końcowy	PEMBR	DCT	PEMBR vs DCT			Wartość p
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Odsetek [95%CI] <sup>a</sup>	
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>						
<b>ORR (PR)*</b>	62/344 (18%)	32/343 (9%)	<b>1,93 [1,30; 2,88]</b>	<b>NNT = 12 [8; 28]</b>	8,7% [3,6; 13,9]	<b>0,0005</b>
<b>CR</b>	0/344 (0%)	0/343 (0%)	ND	ND	bd	bd

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); mediana (IQR) okresu obserwacji 13,1 mies. (8,6–17,7); badanie w toku, dane na dzień 30 września 2015 roku

\*Wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter częściowych odpowiedzi na leczenie.

a) Różnica obliczana metodą Miettinen i Nurminen z uwzględnieniem stratyfikacji ze względu na status PD-L1 (PD-L1 TPS ≥50% vs ≥1%), stan sprawności wg ECOG (0 vs 1) oraz region (wschodnia Azja vs pozostałe regiony).

b) Dane z publikacji Garon 2016, analiza *post-hoc*.

### 5.3.2. Ocena dostępności danych dla porównania PMX vs DCT

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 1 opracowania wtórne, uznane za najaktualniejsze, dotyczące oceny PMX vs DCT, który uznano za najbardziej aktualny: He 2015. W opracowaniu He 2015 skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PMX względem DCT oceniano na podstawie 2 RCT (Hanna 2004 oraz Vergnenegre 2011), których metaanaliza wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy PMX i DCT odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, a także odnośnie do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. W ramach analizy bezpieczeństwa odnotowano, że stosowanie PMX w II linii leczenia w porównaniu z DCT wiąże się z obniżeniem ryzyka wystąpienia AE 3–4. stopnia: neutropenii i gorączki neutropenicznej, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia trombocytopenii 3–4. stopnia. [80]

## 5.4. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej

Na podstawie wyników badania KEYNOTE-010 wykazano, że PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. w porównaniu z DCT w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu istotnie zwiększa skuteczność leczenia NDRP po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii terapii systemowej. Stosowanie PEMBR w porównaniu z DCT znamienne statystycznie wydłużają przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Stosowanie PEMBR wiąże się ponadto z lepszym profilem bezpieczeństwa, objawiającym się zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w porównaniu z DCT.

Nie odnaleziono RCT umożliwiającego dokonanie bezpośredniego porównania PEMBR z PMX. Zidentyfikowano natomiast przegląd systematyczny obejmujący badania z randomizacją, w ramach którego porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo DCT z PMX. Badania te prawdopodobnie (w zależności od wyników oceny homogeniczności) umożliwią przeprowadzenie porównania pośredniego PEMBR z PMX przez wspólną grupę referencyjną DCT.



## 6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

### 6.1. Pembrolizumab

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 18). [8]

#### Mechanizm działania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza. [8]

#### Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek barwy białej lub prawie białej. [8]

#### Wskazania do stosowania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. [8]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. Przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® u pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, należy również zastosować leki dopuszczone do stosowania w przypadku obecności tych mutacji. [8]

## Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. [8]

Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca Pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca należy kwalifikować do leczenia na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem. [8]

Dawkowanie: Zalecana dawka pembrolizumabu (produktu leczniczego Keytruda®) to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać pembrolizumab do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian wciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. [8]

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [8]

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 16.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [8]**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
biegunka, nudności, wysypka, świąd, ból stawów, zmęczenie	niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość oczu, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, bielactwo, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry, rumień, wyprysk, zapalenie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kończyn, zapalenie stawów, astenia, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

## Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Keytruda® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda® zostało poszerzone o NDRP decyzją Komisji Europejskiej z 29 lipca 2016 roku. [8, 81]

## Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku, produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. [67]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem pembrolizumabu jest Keytruda®, którego wytwórcą jest Schering-Plough Labo NV. [82]

## 6.2. Docetaksel

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany (kod ATC: L 01 CD 02). [83]

### Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwale mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. [83–85]

### Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty bezbarwny roztwór lub roztwór o barwie jasnożółtej do brązowożółtej. [83–85]

### Wskazania do stosowania

#### *Rak piersi*

Docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych. [83–85]

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi. [83–85]

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu. [83–85]

Docetaksel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy. [83–85]

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. [83–85]

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny. [83–85]

#### *Niedrobnokomórkowy rak płuca*

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. [83–85]

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu. [83–85]

#### *Rak gruczołu krokowego*

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. [83–85]

#### *Gruczolakorak żołądka*

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów. [83–85]

## Rak głowy i szyi

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. [83–85]

### Dawkowanie i sposób podawania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. [83–85]

U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii. [83–85]

### Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjenci z liczbą neutrofilii <1500 komórek/mm<sup>3</sup>,
- pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,
- obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksalem. [83–85]

### Zdarzenia niepożądane

Tabela 17.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [83–85]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, brak łaknienia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka, łysienie, odczyny skórne, astenia, zatrzymanie płynów	gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaparcia, zaburzenia płytki paznokciowej, bóle mięśni, zwiększenie stężenia bilirubiny

### Status rejestracyjny

Docetaksel (produkt leczniczy Taxotere) otrzymał w dniu 27 listopada 1995 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 27 listopada 2005 roku. [86]

### Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku, produkty lecznicze Camitotic, Docetaxel-Ebewe,

Docetaxel Accord, Docetaxel Kabi są dostępne bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.19. [67]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 18.  
Preparaty docetakselu dostępne w Polsce [82]

Preparat	Wytwórca
Camitotic	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.; Actavis Italy S.p.A. - Nerviano Plant
Docetaxel Accord	Astron Healthcare Limited
Docetaxel AqVida	AqVida GmbH
Docetaxel-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Docetaxel Egis	Astron Healthcare Limited; Egis Pharmaceuticals PLC
Docetaxel Hospira UK Limited	Hospira UK Limited; Hospira Enterprises BV.
Docetaxel Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Docetaxel Lek	Salutas Pharma GmbH; Lek Pharmaceuticals d.d.; Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Docetaxel Polpharma	Astron Healthcare Limited; Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Docetaxel Seacross	Aegis Ltd; Thymoorgan Pharmazie GmbH; Tecnimede - Sociedade Tecnico-Medicinal S.A
Docetaxel Strides	Strides Arcolab Polska Sp. z o.o.
Docetaxel Teva	Pharmachemie B.V.; Teva Pharmaceuticals; Works Private Limited Company Teva Czech Industries s.r.o.; Teva Operations Poland
Docetaxel Winthrop	Aventis Pharma; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Taxotere	Aventis Pharma Dagenham; Sanofi-Aventis; Deutschland GmbH; Sanofi-Aventis Zrt.
Tolnexa	Krka, d.d., Novo mesto; Tad Pharma GmbH
Qvidadotax	AqVida GmbH

## 6.3. Pemetreksed

### Grupa farmakoterapeutyczna

Analogi kwasu foliowego (kod ATC: L 01 BA 04). [87]

### Mechanizm działania

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek. [87]

### Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej. [87]

## Wskazania do stosowania

### *Złośliwy międzybłoniak opłucnej*

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. [87]

### *Niedrobnokomórkowy rak płuca*

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [87]

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [87]

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [87]

## Dawkowanie i sposób podawania

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. [87]

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. [87]

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę. [87]

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo

witaminę B<sub>12</sub> (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzykiwania witaminy B<sub>12</sub> można wykonywać w dniu podawania pemetreksedu. [87]

### Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią,
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce. [87]

### Zdarzenia niepożądane

Tabela 19.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>)**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba leukocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła, nudności, jadłowstręt, wysypka, łuszczenie skóry, znużenia	zmniejszona liczba płytek krwi, zaparcia, zwiększenie stężenia A1AT, zwiększenie stężenia AspAT, świąd, łysienie, gorączka

### Status rejestracyjny

Pemetreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał w dniu 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku. [87]

### Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku, produkt leczniczy Alimta, Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Accord jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. [67]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 20.

**Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce [82]**

Preparat	Wytwórca
Alimta	Lilly France S.A.S
Ciambra	Oncotec Pharma Produktion GmbH
Pemetreksed Adamed	Adamed Sp. z o.o.; Synthon Hispania S.L.;Synthon s.r.o
Pemetrexed Hospira	Hospira UK Limited
Pemetrexed Lilly	Lilly France
Pemetrexed Sandoz	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG; Lek Pharmaceuticals d.d



## 7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM

### 7.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

Produkt leczniczy Keytruda® jest zarejestrowany w terapii lokalnie zaawansowanego lub rozsiaśanego (przerzutowego) niedrobnokomórkowego raka płuca, u dorosłych pacjentów z wykazaną ekspresją PD-L1 nowotworu, którzy otrzymali przynajmniej 1 linię chemioterapii. Ponadto, pacjenci ze znaną obecnością mutacji EGFR lub rearanżacji ALK powinni przejść terapię inhibitorami EGFR lub ALK w zależności od stwierdzonej nieprawidłowości.

Populacja ujęta w analizach HTA oraz wnioskowanym programie lekowym jest zasadniczo zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi. Zawężenie obejmuje przyjęcie wymogu obecności ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Pacjenci z takim poziomem ekspresji PD-L1 cechują się istotnymi klinicznie korzyściami ze stosowania PEMBR (Rozdz. 5). We wskazaniu rejestracyjnym pojawia się także wymóg, by chorzy z mutacją EGFR lub obecnością rearanżacji ALK przeszli wcześniej odpowiednią terapię anty-EGFR lub ALK. Pacjenci z mutacją EGFR stanowią około 10% wszystkich pacjentów z NDRP. Mimo aktualnej refundacji w Polsce inhibitorów anty-EGFR w terapii NDRP, nie każdy pacjent może kwalifikować się do tego rodzaju leczenia, ze względu na przeciwwskazania lub niezakwalifikowanie się do obecnych programów lekowych. W konsekwencji grupa chorych pozostaje bez szansy uzyskania dostępu do skutecznej terapii NDRP. Z kolei pacjenci z rearanżacją ALK nie mają obecnie refundowanej żadnej terapii ukierunkowanej na ten rodzaj nieprawidłowości. Powoduje to, że w warunkach polskich prawdopodobnie przeważająca większość chorych nie ma przeprowadzanych badań w kierunku identyfikacji obecności rearanżacji ALK, przez co należy ich traktować jako osoby z nieznanym statusem ALK.

Populacja docelowa ujęta w analizach obejmować będzie pacjentów z zaawansowanym NDRP, co oznacza:

- pacjentów w stopniu zaawansowania IIIB, którzy nie kwalifikują się do radioterapii, radiochemioterapii lub leczenia chirurgicznego,
- pacjentów w stopniu zaawansowania IV – z przerzutowym NDRP.

## 7.2. Interwencja

- pembrolizumab (PEMBR) w dawce 2 mg/kg masy ciała (mc).

## 7.3. Komparatory

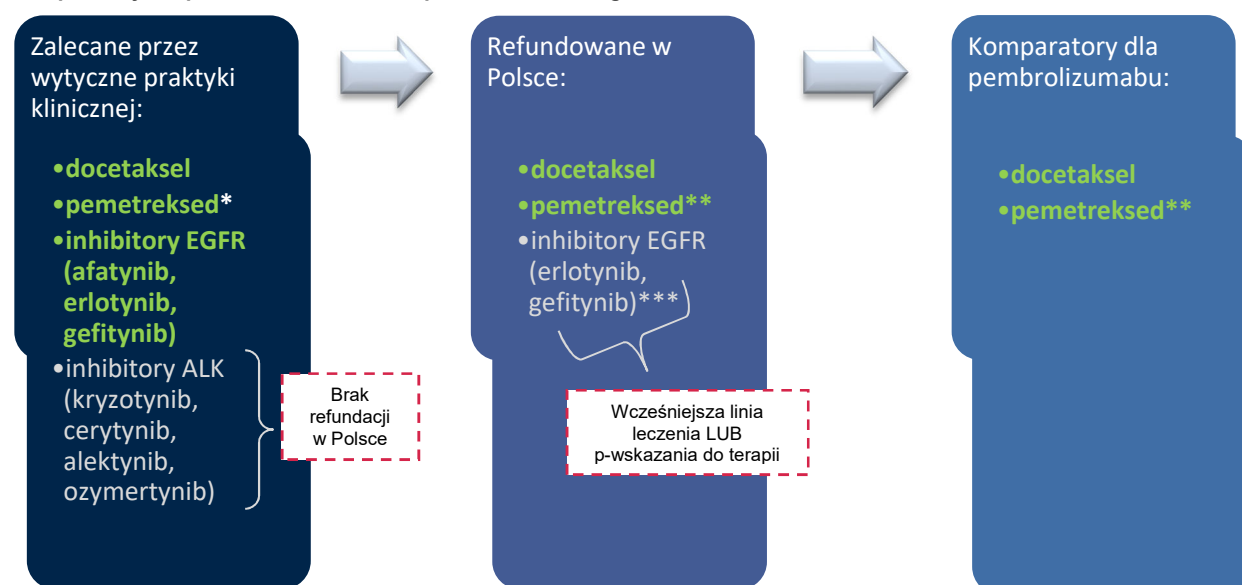
- docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.),
- pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.).

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez pembrolizumab. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Znaczna większość wytycznych, w tym polskie, zaleca by u pacjentów po niepowodzeniu terapii pierwszej linii (najczęściej chemioterapii zawierającej związku platyny) zastosować **docetaksel lub pemetreksed**, przy czym stosowanie pemetreksedu powinno być ograniczone do pacjentów, u których nie występuje płaskonabłonkowy typ NDRP. Aktualnie w Polsce refundowane są obie terapie, docetaksel bez ograniczeń we wskazaniu rak płuca (ICD-10 C34), natomiast pemetreksed w ramach programu lekowego w NDRP o określonym typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkokomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych u osób, u których leczenie I linii skutkowało przynajmniej 3-miesięczną odpowiedzią na terapię lub ustabilizowaniem choroby. Inhibitory ALK (aktualnie nierefundowane w Polsce) oraz inhibitory EGFR (refundowany w Polsce erlotynib oraz gefitynib) nie mogą zostać uznane za komparatory dla pembrolizumabu, ponieważ pacjenci kwalifikujący się do terapii pembrolizumabem, ze znaną obecnością mutacji EGFR otrzymują tę formę terapii w ramach leczenia I linii (afatynib, erlotynib lub gefitynib) lub mają stwierdzone przeciwwskazania do ich stosowania. Z kolei chorzy ze znaną obecnością rearanżacji ALK powinni przejść wcześniej leczenie odpowiednie dla ww nieprawidłowości. Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden inhibitor ALK, przez co prawdopodobnie nie wykonuje się także rutynowo badań w kierunku identyfikacji rearanżacji ALK, co powoduje, że znaczna większość pacjentów nie wie, czy taka rearanżacja u nich występuje. Tych chorych można zatem traktować jako osoby z nieznanym statusem ALK.

**Rysunek 6.**  
**Komparatory dla pembrolizumabu w terapii zaawansowanego NDRP**



\* z wyjątkiem płaskonabłonkowego NDRP

\*\* gruczolakorak, rak wielkokomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych; u osób, u których leczenie I linii skutkowało przynajmniej 3-miesięczną odpowiedzią na terapię lub ustabilizowaniem choroby

\*\*\* pacjenci ze zidentyfikowaną obecnością mutacji EGFR powinni przejść terapię anty-EGFR we wcześniejszych liniach leczenia / mają p-wskazania do tego rodzaju terapii.

## 7.4. Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- toksyczność terapii.

Jak wykazała przeprowadzona analiza punktów końcowych stosowanych w ocenie terapii onkologicznych (Rozdz. 2.6.1) oraz analiza surogatów dla przeżycia całkowitego pacjenta (Rozdz. 2.6.2), aktualnie podstawowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dla terapii stosowanych w zaawansowanym NDRP stanowi przeżycie całkowite pacjenta (OS). W ramach oceny skuteczności OS powinno zostać uzupełnione danymi odnośnie do odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS).

## 7.5. Metodyka badań

- randomizowane badania kliniczne (RCT), niezależnie od obecności zaślepienia.

## 7.6. Podsumowanie – PICO

### Populacja

- Dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stade IIIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu

### Interwencja

- pembrolizumab (PEMBR) w dawce 2 mg/kg mc.

### Komparatory

- docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc.
- pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc.

### Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od progresji (PFS)
- Odpowiedź na leczenie
- Jakość życia
- Toksyczność terapii

### Metodyka badań

- Randomizowane badania kliniczne

## 8. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w populacji z uprzednio nieskutecznie leczonym NDRP z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu oraz porównanie go ze wskazanymi komparatorami. Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych terapii będzie oparta o odnalezione badania, a także zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie pembrolizumabu z docetaksemem w oparciu o jedno badanie RCT. Wstępne przeszukanie baz danych wskazuje natomiast na brak prac porównujących bezpośrednio pembrolizumab z drugim komparatorem, czyli pemetrekselem. Zidentyfikowane w toku wstępnej analizy klinicznej badania wskazują na możliwość porównania tych schematów pośrednio z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną docetaksel (metodą Büchera). Zasadność przeprowadzenia ww. porównania w ramach analizy klinicznej zostanie poprzedzona oceną homogeniczności odnalezionych prac.

### 8.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. Wybór metody przeprowadzenia analizy zostanie podjęty w zależności wyników porównania efektywności PEMBR i komparatorów. W przypadku stwierdzenia różnic w efektywności analizowanych interwencji przeprowadzona zostanie analiza kosztów-użyteczności, w której zostaną oszacowane koszty zyskanych lat życia, skorygowanych o jakość (QALY) dla każdego z porównań. W przeciwnym przypadku analiza przybierze formę analizy minimalizacji kosztów.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona poprzez dostosowanie do warunków polskich, dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny, modelu ekonomicznego *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy*. Dostosowanie obejmie w szczególności parametry dotyczące efektów zdrowotnych, a także danych kosztowych i danych dotyczących jakości życia pacjentów z NDRP w Polsce.

Biorąc pod uwagę czas przeżycia pacjentów z NDRP, modelowanie zostanie przeprowadzone w dożywotnim horyzoncie czasowym. Koszty leczenia zostaną wyznaczone zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki (NFZ + pacjenci).

### 8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono horyzont czasowy wynoszący 2 lata i 10 miesięcy, począwszy od 1 marca 2017 roku. W analizie założono, że preparat Keytruda® będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz dane z badań epidemiologicznych.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- podanie leków,
- koszty leków dodatkowych,
- kwalifikacja do leczenia,
- monitorowanie terapii i progresja choroby,
- leczenie w kolejnej linii,
- leczenie zdarzeń niepożądanych.

W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda® nie będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym założono, że preparat Keytruda® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc począwszy od 1 marca 2017 roku. Wyniki dla

obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

Wydatki obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia. W przypadku pembrolizumabu proponowaną umowę podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego. W przypadku docetakselu i pemetreksedu w opcji analizy uwzględniającej RSS koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawiane w komunikatach DGL.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 780-789* Kraków 2016.
2. Didkowska J, Wojciechowska U. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> (19.4.2016).
3. Krzakowski M. (2009) Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 5(1):1–8.
4. AOTMiT. (2011) Rekomendacja AOTMiT nr 38/2011 dotycząca finansowania produktu Iressa (gefytynib) w II linii leczenia NDRP 2011. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R\\_38\\_2011\\_Iressa\\_II.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R_38_2011_Iressa_II.pdf) (5.5.2016).
5. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski DM. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej\\_internet2014.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej_internet2014.pdf) (15.4.2016).
6. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wyminko J, Dzidziuszko R, Krawczyk P. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 82:133–149.
7. Lewandowska MA, Jóźwicki W, Starzyński J, Kowalewski J. (2012) Analysis of EGFR mutation frequency and coexistence of KRAS and EGFR mutations using RT-PCR in lung adenocarcinoma: may a clinical and pathological model of a patient's qualification for targeted therapy have an impact on time to obtain genetic results? *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 4:443–451.
8. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf) (20.4.2016).
9. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027):1540–1550.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359–386.
11. Ridge CA, McErlan AM, Ginsberg MS. (2013) Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol* 30(2):93–98.
12. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (7.6.2016).
13. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clin Lung Cancer*.
14. AOTMiT. (2011) Rekomendacja AOTMiT nr 31/2011 w sprawie finansowania produktu leczniczego docetaxelum w I linii leczenia pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca 2011. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum\\_1L/R\\_31\\_2011\\_Docetaxel\\_I.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum_1L/R_31_2011_Docetaxel_I.pdf) (4.5.2016).
15. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
16. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. (2016) Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2(1):46–54.
17. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, Tibaldi C, Minuti G, Salvini J, Coppi E, Chella A, Fontanini G, Filice ME, Tornillo L, Incensati RM, i in. (2015) PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 112(1):95–102.
18. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, Cogswell J, Novotny J, Taylor C, Zhang X. (2015) Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 23(8):541–549.



19. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn M-J, Felip E, Lee J-S, Hellmann MD, i in. (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372(21):2018–2028.
20. Omori S, Kenmotsu H, Abe M, Watanabe R, Sugino T, Wakuda T, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H. (2014) Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis. 2015 ASCO Annual Meeting abstract e22118. Dostęp: <http://meetinglibrary.asco.org/content/149473-156> (27.6.2016).
21. Gettinger S., Shepherd F, Antonia S. (2014) First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status. 2014 ASCO Annual Meeting abstract 8054. Dostęp: <http://meetinglibrary.asco.org/content/125745-144> (17.6.2016).
22. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznoł M, Herbst RS, Gettinger SN, Chen L, Rimm DL. (2014) Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab. Invest.* 94(1):107–116.
23. AOTMiT. (2016) Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AWA/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_16\\_%20Opdivo\\_AW\\_A\\_2016.07.01.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AWA/107_AW_OT_4351_16_%20Opdivo_AW_A_2016.07.01.pdf) (13.7.2016).
24. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim H-L, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar null, i in. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 22(9):1589–1597.
25. Zaręba I. (2015) Koszty leczenia raka płuca. Dostęp: [http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205\\_3\\_44\\_2015.pdf](http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205_3_44_2015.pdf) (31.5.2016).
26. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx\\_132099\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf) (20.4.2016).
27. (2015) [jakrzucicpalenie.pl](http://jakrzucicpalenie.pl). Materiały z konferencji z okazji Światowego Dnia Rzucania Palenia. 2015. Dostęp: <http://jakrzucicpalenie.pl/konferencja-z-okazji-swiatowego-dnia-rzucania-palenia-18-listopada-2015/> (7.6.2016).
28. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów: Palenie tytoniu. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/palenie-tytoniu/> (7.6.2016).
29. [poradnikzdrowie.pl](http://www.poradnikzdrowie.pl) RAK PŁUC coraz groźniejszy, ciągle w natarciu. Dostęp: [http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/nawotwory/rak-pluc-coraz-grozniejszy-ciagle-w-natarciu\\_38842.html](http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/nawotwory/rak-pluc-coraz-grozniejszy-ciagle-w-natarciu_38842.html) (7.6.2016).
30. (2016) Wojewódzki Inspektorat Środowiska w Warszawie. Pyły zawieszone PM10 i PM25. Dostęp: [http://sojpw.wios.warszawa.pl/index.php?page=PM10\\_i\\_PM25](http://sojpw.wios.warszawa.pl/index.php?page=PM10_i_PM25) (7.6.2016).
31. HEAL Polska. Rakotwórcze powietrze - kalkulacje HEAL dot. wpływu zanieczyszczeń powietrza na zapadalność na nowotwór płuca. Dostęp: <http://healpolska.pl/aktualnosci/rakotworcze-powietrze-kalkulacje-heal-dot-wplywu-zanieczyszczen-powietrza-na-zapadalnosc-na-nowotwor-pluca/> (7.6.2016).
32. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp: [http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje\\_podstawowe](http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje_podstawowe) (7.6.2016).
33. Kropornicka B, Baczewska B, Adamczyk R, Olszak C. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową płuc *Przedsiębiorczość i zarządzanie. Organizacja i zarządzanie wyzwaniem dla pielęgniarek i położnych w nowoczesnej Europie- część II* Tom XV. 2014.
34. [choroby-zdrowie.pl](http://choroby-zdrowie.pl). Biopsja przezskórna płuca. Biopsja. Dostęp: <http://diagnostyka.choroby-zdrowie.pl/biopsja/biopsja-przezskorna-pluca.html> (7.6.2016).
35. (2008) Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkolog. Dostęp: [http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE\\_POWIKLANIA\\_JAKOSC%20ZYCIA.pdf](http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf) (7.6.2016).
36. MERCK. A Guide to PD-L1 Expression Testing in NSCLC. Dostęp: <https://www.keytruda.com/static/pdf/keytruda-pd-l1-expression-testing-guide.pdf> (7.6.2016).
37. BioOncology. Clinical Trial Efficacy Endpoints. Dostęp: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html> (31.5.2016).
38. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
39. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. (2013) Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 33(5):1323–1341.

40. Therasse P. (2002) Evaluation of response: new and standard criteria. Dostęp: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl\\_4/127.full.pdf](http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl_4/127.full.pdf) (29.6.2016).
41. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116> (7.6.2016).
42. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf) (16.6.2016).
43. Krawczyk. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 11(2):76–86.
44. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, Mandrekar SJ, Belani CP, Shepherd FA, Eisen T, Pang H, Collette L, Sause WT, Dahlberg SE, Crawford J, i in. (2013) Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 14(7):619–626.
45. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, Tang S, Sridhara R, Keegan P, Pazdur R. (2015) Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. *J Clin Oncol* 33(9):1008–1014.
46. Clarke JM, Wang X, Ready NE. (2015) Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials—are we in a new era? *Transl Lung Cancer Res* 4(6):804–808.
47. FDA. (2015) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf> (21.4.2016).
48. Medscape. New targeted therapies in melanoma - pembrolizumab. Dostęp: [http://www.medscape.com/viewarticle/812990\\_10](http://www.medscape.com/viewarticle/812990_10) (3.8.2016).
49. Eberhardt WEE, Ruyscher DD, Weder W, Péchoux CL, Leyn PD, Hoffmann H, Westeel V, Stahel R, Felip E, Peters S, Members P, Stahel R, Felip E, Peters S, Kerr K, i in. (2015) 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally-advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 1573–1588.
50. Reck M, Popat S, Reinmuth N, Ruyscher DD, Kerr KM, Peters S. (2014) Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27-iii39.
51. NICE. (2011) Lung cancer: diagnosis and management (CG 121) 2011. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-35109444863941> (5.4.2016).
52. NICE. (2010) Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer (TA 190) 2010. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta190/resources/pemetrexed-for-the-maintenance-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598549889733> (22.4.2016).
53. NICE. (2009) Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer (TA 181) 2009. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta181/resources/pemetrexed-for-the-firstline-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598491103173> (18.4.2016).
54. NICE. (2007) Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer (TA 124) 2007. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta124/resources/pemetrexed-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598133344965> (9.5.2016).
55. NICE. (2010) Gefitinib for the first-line treatment locally advanced or metastatic non-small lung (TA 192) 2010. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta192/resources/gefitinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-82598553248965> (18.4.2016).
56. NICE. (2012) Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TKI mutation-positive non-small-cell lung cancer (TA 258) 2012. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258/resources/erlotinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-egfrtk-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-82600498244293> (18.4.2016).
57. NICE. (2015) Erlotinib and gefitinib for treating non-small-cell lung cancer that progressed after prior chemotherapy (TA 374) 2015. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta374/resources/erlotinib-and-gefitinib-for-treating-nonsmallcell-lung-cancer-that-has-progressed-after-prior-chemotherapy-82602789240517> (5.5.2016).
58. NICE. (2013) Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene (TA 296) 2013. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta296/resources/crizotinib-for-previously-treated-nonsmallcell-lung-cancer-associated-with-an-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-82600736749765> (18.4.2016).
59. NICE. (2014) Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA 310) 2014. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310/resources/afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutationpositive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-82602419724997> (18.4.2016).

60. NICE. (2015) Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer (TA 347) 2015. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-82602612880837> (22.4.2016).
61. NICE. (2008) Bevacizumab for the treatment of non- small-cell lung cancer - terminated appraisal (TA 148) 2008. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta148/resources/bevacizumab-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598260995781> (9.5.2016).
62. SIGN. (2014) Management of lung cancer. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> (18.4.2016).
63. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH. (2015) Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 33(30):3488–3515.
64. NCCN. (2016) NCCN Guidelines version 4.2016. Non Small Cell Lung Cancer. Dostęp: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (18.4.2016).
65. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, Cheney RT, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dobelbower MC, Govindan R, Hennon M, Horn L, Jahan TM, i in. (2016) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 14(3):255–264.
66. AHS Service. (2013) Non small cell lung cancer stage IV 2013. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nscl-stage4.pdf> (8.6.2016).
67. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku ((Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68) [załącznik]. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2016/79/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/79/akt.pdf) (26.10.2016).
68. CADTH. (2016) Keytruda for Non-Small Cell Lung Cancer – Details 2016. Dostęp: <https://www.cadth.ca/keytruda-non-small-cell-lung-cancer-details> (13.6.2016).
69. NICE. Lung cancer (non-small-cell, PD-L1-positive) - pembrolizumab (after platinum chemotherapy) [ID840]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10010> (17.6.2016).
70. AOTMiT. (2016) Rekomendacja AOTMiT nr 41/2016 dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD -10 C34)” 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/REK/RP\\_Opdivo\\_41\\_2016\\_KW.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/REK/RP_Opdivo_41_2016_KW.pdf) (14.7.2016).
71. PBAC. (2016) PBAC meeting agenda - march 2016. Nivolumab 2016. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/pbac-meeting-agenda-march-2016-v2.pdf> (5.5.2016).
72. CADTH. (2016) CADTH final recommendation. Optivo (nivolumab) 2016. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab\\_opdivo\\_nsclc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nsclc_fn_rec.pdf) (13.6.2016).
73. NICE. Lung cancer (non-small-cell, squamous, metastatic) - nivolumab (after chemotherapy) [ID811]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag506/documents> (17.6.2016).
74. NICE. Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer [ID900]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag524> (20.6.2016).
75. AOTMiT. (2011) Rekomendacja AOTMiT nr 32/2011 dotycząca zmiany sposobu finansowania docetakselu w II linii leczenia NDRP 2011. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-43-2011-Docetaxelum\\_2L/R\\_32\\_2011\\_Docetaxsel\\_II.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-43-2011-Docetaxelum_2L/R_32_2011_Docetaxsel_II.pdf) (5.5.2016).
76. NHS Scotland. (2008) SMC recommendation. Pemetrexed 2008. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed\\_Alimta\\_2nd\\_Resubmission\\_FINAL\\_August\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_Alimta_2nd_Resubmission_FINAL_August_2008.doc_for_website.pdf) (5.5.2016).
77. HAS. (2008) HAS Transparency Committee Opinion. Pemetrexed (Alimta) 2008. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/alimta\\_ct\\_5800.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/alimta_ct_5800.pdf) (4.5.2016).
78. AOTMiT. (2010) Rekomendacja AOTMiT nr 31/2010 dotycząca finansowania produktu Alimta (pemetreksed) w II linii leczenia NDRP 2010. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R49-2010-Alimta/R\\_31\\_2010\\_Alimta.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R49-2010-Alimta/R_31_2010_Alimta.pdf) (5.5.2016).
79. AOTMiT. (2014) Rekomendacja AOTMiT nr 227/2014 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Alimta (pemetrexed) w I i II linii leczenia NDRP 2014. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/190/REK/RP\\_227\\_2014\\_Alimta.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/190/REK/RP_227_2014_Alimta.pdf) (13.6.2016).
80. He X, Wang J, Li Y. (2015) Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 8:2023–2031.

81. (2016) Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dn. 29.07.2016 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „KEYTRUDA - pembrolizumab”. Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135466/dec\\_135466\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135466/dec_135466_pl.pdf) (12.8.2016).
82. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2016/39/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf) (13.6.2016).
83. ChPL Docetaxel Kabi (docetaxel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002325/WC500128838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf) (30.5.2016).
84. ChPL Docetaxel Accord (docetaxel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002539/WC500128368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf) (30.5.2016).
85. ChPL Taxespira (Docetaxel Hospira). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003925/WC500193691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003925/WC500193691.pdf) (30.5.2016).
86. ChPL Taxotere (docetaxel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf) (30.5.2016).
87. ChPL Alimta (pemetrexed). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf) (20.5.2016).
88. NHS Scotland. (2013) SMC recommendation. Afatinib (Giotrif) 2013. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib\\_Giotrif\\_FINAL\\_November\\_2013\\_AMENDED\\_07.03.14\\_FOR\\_WEBSITE\\_.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib_Giotrif_FINAL_November_2013_AMENDED_07.03.14_FOR_WEBSITE_.pdf) (4.5.2016).
89. PBAC. (2013) PBAC Public Summary Document. Afatinib (Giotrif) 2013. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-second-third-line-psd-07-2013.pdf> (17.6.2016).
90. AOTMiT. (2015) Rekomendacja AOTMiT nr 55/2015 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” 2015. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/185/RP\\_55\\_2015\\_Tarceva.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/185/RP_55_2015_Tarceva.pdf) (4.5.2016).
91. NHS Scotland. (2006) SMC Re-submission. Erlotinib (Tarceva) 2006. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/erlotinib\\_Tarceva\\_Resubmission\\_220-05\\_.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/erlotinib_Tarceva_Resubmission_220-05_.pdf) (6.5.2016).
92. HAS. (2006) Transparency Committee Opinion. Erlotinib (Tarceva) 2006. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct\\_2253\\_tarceva\\_ang.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2253_tarceva_ang.pdf) (6.5.2016).
93. CADTH. (2005) CADTH final recommendation. Erlotinib (Tarceva) 2005. Dostęp: [https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tarceva\\_Dec605.pdf](https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tarceva_Dec605.pdf) (6.5.2016).
94. PBAC. (2014) PBAC meetings. Erlotinib (Tarceva) 2014. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/erlotinib> (6.5.2016).
95. CADTH. (2004) CADTH Issues in Emerging Health. Gefitinib 2004. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/278\\_gefitinib\\_cetap\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/278_gefitinib_cetap_e.pdf) (6.5.2016).
96. AOTMiT. (2016) Rekomendacja AOTMiT nr 6/2016 dotycząca finansowania produktu Vargatef (nintdanib) w II linii leczenia NDRP 2016. Dostęp: [http://www.onkologia-online.pl/upload/12/196/RP\\_6\\_2016\\_Vargatef.pdf](http://www.onkologia-online.pl/upload/12/196/RP_6_2016_Vargatef.pdf) (20.6.2016).
97. NICE. Lung cancer (non-small-cell, EGFR and T790M positive, metastatic) - osimertinib [ID874]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10022> (17.6.2016).
98. CADTH. (2016) Tagrisso (osimertinib) for Non-Small Cell Lung Cancer – Details 2016. Dostęp: <https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-details> (17.6.2016).
99. NICE. Lung cancer (non-small cell, metastatic) - ramucirumab (after platinum chemotherapy) [ID838]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag527/documents> (17.6.2016).
100. NHS Scotland. (2016) SMC recommendation. Ramucirumab (Cyramza) 2016. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD\\_ramucirumab\\_Cyramza\\_Non-Sub\\_FINAL\\_May\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_ramucirumab_Cyramza_Non-Sub_FINAL_May_2016_for_website.pdf) (17.6.2016).
101. CADTH. (2016) Cyramza (ramucirumab) for Non-Small Cell Lung Cancer - Details 2016. Dostęp: <https://www.cadth.ca/cyramza-non-small-cell-lung-cancer-details> (17.6.2016).
102. AOTMiT. (2013) Rekomendacja AOTMiT nr 114/2013 w sprawie objęcia refundacją produktu Xalkori (kryzotynib) 2013. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/151/REK/RP\\_114\\_2013\\_Xalcori.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/REK/RP_114_2013_Xalcori.pdf) (6.5.2016).
103. NHS Scotland. (2013) SMC recommendation. Crizotinib (Xalkori) 2013. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib\\_Xalkori\\_FINAL\\_April\\_2013\\_Amended\\_08.04.12\\_\\_02.05.13\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_FINAL_April_2013_Amended_08.04.12__02.05.13_for_website.pdf) (6.5.2016).

104. HAS. (2013) HAS Transparency Committee Opinion. Crizotinib (Xalkori) 2013. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/xalkori\\_ct\\_12648.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/xalkori_ct_12648.pdf) (5.5.2016).
105. CADTH. (2012) CADTH final recommendation. Crizotinib (Xalkori) 2012. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xalkorinsclc-fn-rec.pdf> (13.6.2016).
106. PBAC. (2014) Public Summary Document -November 2014 PBAC Meeting. Crizotinib (Xalkori) 2014. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/crizotinib-psd-11-2014.pdf> (13.6.2016).
107. NICE. Lung cancer (non-small-cell, anaplastic lymphoma kinase positive, previously treated) - ceritinib [ID729]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag478/documents> (17.6.2016).
108. NHS Scotland. (2015) SMC recommendation. Ceritinib (Zykadia) 2015. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ceritinib\\_\\_Zykadia\\_\\_FINAL\\_Nov\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ceritinib__Zykadia__FINAL_Nov_2015_for_website.pdf) (17.6.2016).
109. HAS. (2015) HAS Brief summary of Transparency Committee Opinion. Ceritinib (Zykadia) 2015. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/zykadia\\_\\_summary\\_\\_ct14455.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/zykadia__summary__ct14455.pdf) (17.6.2016).
110. CADTH. CADTH final recommendation . Ceritinib (Zykadia) 2015. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ceritinib\\_zykadia\\_nsclc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ceritinib_zykadia_nsclc_fn_rec.pdf) (17.6.2016).
111. ChPL Docetaxel Teva (docetaxel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001107/WC500073419.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001107/WC500073419.pdf) (30.5.2016).

## 10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Tabele

Tabela 1.	Liczba zachorowań i zgonów na raka płuc na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN) [10] .....	9
Tabela 2.	Zachorowalność na raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2013 roku (KRN) [2] .....	11
Tabela 3.	Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu .....	11
Tabela 4.	Skala ECOG i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [35] .....	16
Tabela 5.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [5] .....	17
Tabela 6.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [5] .....	18
Tabela 7.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1, mWHO oraz irRC [37–40, 43] .....	20
Tabela 8.	Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad NDRP .....	22
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu NDRP .....	25
Tabela 10.	Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany NDRP w ≥II linii leczenia .....	29
Tabela 11.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany NDRP w ≥II leczenia .....	30
Tabela 12.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [67] .....	35
Tabela 13.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w ≥II linii leczenia NDRP .....	37
Tabela 14.	Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. vs DCT u pacjentów z NDRP .....	39
Tabela 15.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP .....	39
Tabela 16.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [8] .....	42
Tabela 17.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [83–85] .....	45
Tabela 18.	Preparaty docetakselu dostępne w Polsce [82] .....	46
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B <sub>12</sub> ) .....	48
Tabela 20.	Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce [82] .....	48
Tabela 21.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia NDRP .....	63
Tabela 22.	Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie .....	66
Tabela 23.	Ceny uwzględnionych w analizie kosztów [zł] .....	67

### Rysunki

Rysunek 1.	Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuc w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [12] .....	10
Rysunek 2.	Oszacowanie liczby pacjentów z zaawansowanym NDRP (stopień zaawansowania III lub IV) z ekspresją PD-L1 w ≥50% komórek nowotworu .....	12
Rysunek 3.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [23] .....	12
Rysunek 4.	Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [1] .....	15
Rysunek 5.	Schemat działania pembrolizumabu. Źródło: [48] .....	24
Rysunek 6.	Komparatory dla pembrolizumabu w terapii zaawansowanego NDRP .....	51

## 11. ANEKS

### 11.1. Szczegółowy opis rekomendacji finansowych agencji HTA

Tabela 21.  
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia NDRP

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
<b>Pembrolizumab</b>		
<b>CADTH</b>	W toku [68]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w leczeniu przerzutowego NDRP, z ekspresją guza PD-L1 oraz z progresją choroby w trakcie lub po leczeniu CTH zawierającą związki platyny jest obecnie przedmiotem oceny CADTH.
<b>NICE</b>	W toku [69]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w leczeniu przerzutowego NDRP, z ekspresją guza PD-L1 oraz z progresją choroby w trakcie lub po leczeniu zawierającą związki platyny jest obecnie przedmiotem oceny NICE.
<b>Niwolumab</b>		
<b>AOTMiT</b>	NR (2016) [70]	Negatywna rekomendacja dotycząca refundacji niwolumabu w II linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu” uzasadniona wynikami skuteczności pochodzącymi z 1 RCT oraz brakiem efektywności kosztowej
<b>NICE</b>	W toku [73, 74]	Agencja NICE opracowuje obecnie 2 dokumenty dotyczące kwestii rekomendacji niwolumabu w leczeniu NDRP po uprzednim stosowaniu CTH. Jeden z dokumentów dotyczy NDRP o histologii płaskonabłonkowej, drugi dotyczy niepłaskonabłonkowego NDRP.
<b>SMC</b>	BR	x
<b>HAS</b>	BR	x
<b>CADTH</b>	PR (2016) [72]	Druga linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z dobrym stanem sprawności, pod warunkiem obniżenia ceny przez producenta w ramach uzgodnionej formy dostępu leku dla pacjenta.
<b>PBAC</b>	PR (2016) [71]	Pacjenci z dobrym stanem sprawności z progresją lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP następującą w trakcie lub po CTH.
<b>Docetaksel</b>		
<b>AOTMiT</b>	PR (2011) [75]	Druga linia leczenia NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa. Usunięcie produktu z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca”.
<b>NICE</b>	PR (2011) [51]	Monoterapia w II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP.
<b>SMC</b>	BR	x
<b>HAS</b>	BR	x
<b>CADTH</b>	BR	x
<b>PBAC</b>	BR	x
<b>Pemetreksed</b>		
<b>AOTMiT</b>	PR (2010) [79]	Druga linia leczenia NDRP do realizacji w ramach programu lekowego.
<b>NICE</b>	NR (2007) [54]	Negatywna rekomendacja dotycząca leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, spowodowana brakiem efektywności kosztowej w porównaniu z docetaksem i leczeniem objawowym.
<b>SMC</b>	PR (2008) [76]	Monoterapia w II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu typ niepłaskonabłonkowy. Pacjenci w dobrym stanie sprawności.

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
HAS	PR (2008) [77]	Monoterapia w II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu typ niepłaskonabłonkowy, w przypadku gdy choroba nie uległa progresji bezpośrednio po zastosowaniu CTH opartej na związkach platyny.
CADTH	BR	x
PBAC	BR	x
<b>Afatynib</b>		
AOTMiT	BR	x
NICE	PR (2014) [59]	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i z obecnością aktywującej mutacji EGFR, uprzednio nieleczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej
SMC	PR (2013) [88]	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i z obecnością aktywującej mutacji EGFR, uprzednio nieleczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej
HAS	BR	x
CADTH	BR	x
PBAC	NR (2013) [89]	Negatywna rekomendacja dotycząca leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po wcześniejszym stosowaniu CTH, wynikająca z przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny dowodów naukowych nieodpowiadających wskazaniu z wniosku o refundację afatynibu
<b>Erlotynib</b>		
AOTMiT	PR (2015) [90]	Pacjenci z NDRP, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o podtypie wie kokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu CTH
NICE	PR (2015) [57]	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP po progresji, którzy nie stosowali uprzednio inhibitorów kinazy tyrozynowej ze względu na brak potwierdzenia obecności mutacji genu EGFR
		Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z progresją po leczeniu innym niż terapia celowana, u których status genu EGFR jest nieznany. Dodatkowymi warunkami rekomendacji są: <ul style="list-style-type: none"> <li>wynik testu molekularnego genu EGFR jest niedostępny ze względu na złą jakość pobranej próbki lub słabą jakość pobranego DNA,</li> <li>lekarze nadzorujący leczenie uznali, że występuje duże prawdopodobieństwo mutacji genu EGFR,</li> <li>wystąpiła odpowiedź pacjenta na 2 wcześniej stosowane cykle leczenia erlotynbem,</li> <li>producenta leku zgodził się na obniżenie ceny leku w ramach programu dostępu leku dla pacjenta.</li> </ul>
	NR (2015) [57]	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP po progresji, którzy nie stosowali wcześniej terapii celowanej molekularnie i u, których nie stwierdzono mutacji genu EGFR
SMC	PR (2006) [91]	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia co najmniej jednym schematem CTH. W rekomendacji zaznaczono, iż stosowanie erlotynbu u pacjentów z brakiem mutacji EGFR nie przynosi korzyści klinicznych
HAS	PR (2006) [92]	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia co najmniej jednym schematem CTH. W rekomendacji zaznaczono, iż stosowanie erlotynbu u pacjentów z brakiem mutacji EGFR nie przynosi korzyści klinicznych
CADTH	PR (2005) [93]	Pacjenci z NDRP po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym schematem CTH, u których występuje mutacja genu EGFR lub status genu EGFR jest nieokreślony
PBAC	NR (2014) [94]	Agencja zwraca uwagę na niepewne wyniki skuteczności terapii oraz niekorzystną opłacalność ostatniej linii NDRP
<b>Gefitynib</b>		
AOTMiT	NR (2011) [4]	Negatywna rekomendacja wynikająca z niewspółmiernie wysokich kosztów leczenia gefitynibem, które nie mają uzasadnienia w wynikach badań klinicznych
NICE	NR (2015) [57]	Gefitynib nie jest rekomendowany u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP po progresji, którzy nie stosowali wcześniej terapii celowanej molekularnie i u, których nie stwierdzono mutacji genu EGFR



Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
<b>SMC</b>	BR	x
<b>HAS</b>	BR	x
<b>CADTH</b>	NR (2004) [95]	Negatywna rekomendacja dotycząca leczenia pacjentów z NDRP w II linii, wynikająca z niedostatecznie przekonujących dowodów naukowych w leczeniu pacjentów opornych lub po progresji następującej po wcześniejszym stosowaniu CTH
<b>PBAC</b>	BR	x
<b>Nintedanib</b>		
<b>AOTMiT</b>	NR (2016) [96]	Negatywna rekomendacja dotycząca objęcia nintedanibu refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C32” spowodowana brakiem wystarczających dowodów naukowych uzasadniających refundację leku, a także brakiem efektywności kosztowej w porównaniu z docetakselem
<b>NICE</b>	PR (2015) [60]	Rekomendacja dotyczy leczenia skojarzonego z docetakselem. Pacjenci z lokalnie zaawansowanym, przerzutowym lub z nawrotem NDRP w skojarzeniu z docetakselem. Rekomendacja jest ograniczona do pacjentów z gruczolakorakiem
<b>SMC</b>	BR	x
<b>HAS</b>	BR	x
<b>CADTH</b>	BR	x
<b>PBAC</b>	BR	x
<b>Ozymertynib</b>		
<b>AOTMiT</b>	BR	x
<b>NICE</b>	W toku [97]	Kwestia refundacji ozymertynibu jest przedmiotem rozważań w odniesieniu do pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których wystąpiła progresja po uprzednim stosowaniu innego inhibitora EGFR
<b>SMC</b>	BR	x
<b>HAS</b>	BR	x
<b>CADTH</b>	W toku [98]	Kwestia refundacji ozymertynibu jest przedmiotem rozważań w odniesieniu do pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których wystąpiła progresja po uprzednim stosowaniu innego inhibitora EGFR
<b>PBAC</b>	BR	x
<b>Ramucyrumab</b>		
<b>AOTMiT</b>	BR	x
<b>NICE</b>	W toku [99]	Kwestia refundacji ramucyrumabu jest przedmiotem rozważań w odniesieniu do populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy byli uprzednio leczeni schematami CTH, opartej na platynie
<b>SMC</b>	NR (2016) [100]	Negatywna rekomendacja wynika z braku złożenia wniosku i dotyczy leczenia ramucyrumabem w skojarzeniu z docetakselem pacjentów z NDRP z progresją po CTH opartej na platynie
<b>HAS</b>	BR	x
<b>CADTH</b>	W toku [101]	Kwestia refundacji ramucyrumabu jest przedmiotem rozważań w odniesieniu do populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy byli uprzednio leczeni schematami CTH, opartej na platynie w skojarzeniu z docetakselem
<b>PBAC</b>	BR	x
<b>Bewacyzumab</b>		
<b>AOTMiT</b>	BR	x
<b>NICE</b>	NR (2008) [61]	Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH opartą na platynie u pacjentów z lokalnie zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotem NDRP (o typie histologicznym innym niż przeważający płaskonabłonkowy) spowodowana brakiem przedstawienia agencji dowodów na skuteczność terapii
<b>SMC</b>	BR	x
<b>HAS</b>	BR	
<b>CADTH</b>	BR	x

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
<b>PBAC</b>	BR	x
<b>Kryzotynib</b>		
<b>AOTMiT</b>	NR (2013) [102]	Negatywna rekomendacja we wskazaniu: leczenie NDRP ALK-dodatniego, realizowanego w ramach programu lekowego. Według agencji brak jest wystarczających dowodów na skuteczność kryzotynibu we wskazanej populacji. Ponadto terapia kryzotynibem jest nieefektywna kosztowo
<b>NICE</b>	NR (2013) [58]	Negatywna rekomendacja w leczeniu zaawansowanego NDRP ALK-dodatniego.
<b>SMC</b>	NR (2013) [103]	Negatywna rekomendacja dotycząca uprzednio leczonych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, wynikającym z niekorzystnego stosunku ponoszonych kosztów leczenia i efektów leczenia
<b>HAS</b>	PR (2013) [104]	Uprzednio leczeni pacjenci z ALK-dodatnim NDRP
<b>CADTH</b>	NR (2012) [105]	Negatywna rekomendacja we wskazaniu: monoterapia NDRP ALK-dodatniego po progresji leczenia schematu CTH zawierającego co najmniej jeden związek platyny, wynikająca z ograniczonych dowodów pochodzących z badań klinicznych
<b>PBAC</b>	PR (2014) [106]	Pozytywna rekomendacja w II linii leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP po progresji schematu CTH zawierającego co najmniej jeden związek platyny, u których występuje rearanżacja genu ALK
<b>Cerytynib</b>		
<b>AOTMiT</b>	BR	x
<b>NICE</b>	W toku [107]	Kwestia refundacji cerytynibu u pacjentów z NDRP, charakteryzujących się rearanżacją ALK, którzy stosowali wcześniej kryzotynib jest obecnie przedmiotem rozważań agencji NICE
<b>SMC</b>	PR (2015) [108]	Pacjenci z zaawansowanym NDRP i rearanżacją ALK, u których wystąpiła progresja po uprzednim leczeniu kryzotynibem
<b>HAS</b>	PR (2015) [109]	Ograniczona warunkiem finansowym, pozytywna rekomendacja dotycząca refundowania cerytynibu u pacjentów z zaawansowanym NDRP i rearanżacją ALK, u których wystąpiła progresja po uprzednim leczeniu kryzotynibem
<b>CADTH</b>	NR (2015) [110]	Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania cerytynibu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i stwierdzoną rearanżacją ALK, u których wystąpiła nietolerancja lub progresja po uprzednim leczeniu kryzotynibem. Agencja argumentuje negatywną rekomendację brakiem wystarczających dowodów na skuteczność cerytynibu w porównaniu z innymi terapiami oraz leczeniem objawowym
<b>PBAC</b>	BR	x

## 11.2. Koszty terapii

Tabela 22.  
Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	Sposób dawkowania	Czas trwania terapii	Źródło
<b>PEMBR</b>	2 mg/kg mc.	wlew dożylny trwający 30 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia	ChPL [8]
<b>PMX</b>	500 mg/m <sup>2</sup> pc.	wlewie dożylnym trwający 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia	ChPL [87]
<b>DCT</b>	75 mg/m <sup>2</sup> pc.	wlew dożylny trwający 30-60 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia	ChPL [83–86, 111]

mc. – masa ciała; pc. – powierzchnia ciała

Tabela 23.  
Ceny uwzględnionych w analizie kosztów [zł]

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Źródło
<b>PEMBR</b>					
Keytruda 50 mg, 1 fiol.	8 047,39	8 449,76	8 449,76	0	Obw. MZ [67]
<b>PMX</b>					
Alimta 100 mg, 1 fiol a 100 mg	764,10	802,31	584,01	0	Obw. MZ [67]
Alimta 500 mg, 1 fiol a 500 mg	3 822,12	4013,23	2920,05	0	Obw. MZ [67]
Pemetrexed Adamed 100 mg, 1 fiol a 10 ml	561,60	589,68	584,01	0	Obw. MZ [67]
Pemetrexed Adamed 500 mg, 1 fiol a 25 ml	2 808,00	2 948,40	2 920,05	0	Obw. MZ [67]
Pemetrexed Adamed 1000 mg, 1 fiol a 50 ml	5 616,00	5 896,80	5 840,10	0	Obw. MZ [67]
Pemetrexed Accord 100 mg, 1 fiol.	417,15	438,01	438,01	0	Obw. MZ [67]
Pemetrexed Accord 500 mg, 1 fiol.	2 085,75	2 190,04	2 190,04	0	Obw. MZ [67]
Pemetrexed Accord 1000 mg, 1 fiol.	4 171,50	4 380,08	4 380,08	0	Obw. MZ [67]
Pemetrexed Sandoz 100 mg, 1 fiol. a 10 ml	556,20	584,01	584,01	0	Obw. MZ [67]
Pemetrexed Sandoz 500 mg, 1 fiol. a 50 ml	2 781,00	2 920,05	2 920,05	0	Obw. MZ [67]
Pemetrexed Sandoz 1000 mg, 1 fiol. a 100 ml	5 562,00	5 840,10	5 840,10	0	Obw. MZ [67]
<b>DCT</b>					
Camitotic 1 fiol. a 1 ml (20mg/ml)	71,28	74,84	74,84	0	Obw. MZ [67]
Camitotic 1 fiol. a 4 ml (20mg/ml)	147,96	155,36	155,36	0	Obw. MZ [67]
Camitotic 1 fiol. a 7 ml (20mg/ml)	1474,29	1548,00	1548,00	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel – Ebewe 1 fiol. a 2 ml (10mg/ml)	59,40	62,37	62,37	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel – Ebewe 1 fiol. a 8 ml (10mg/ml)	237,60	249,48	249,48	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel – Ebewe 1 fiol. a 16 ml (10mg/ml)	475,20	498,96	498,96	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel Accord 1 fiol. a 1 ml (20mg/ml)	54,00	56,70	56,70	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel Accord 1 fiol. a 4 ml (20mg/ml)	147,96	155,36	155,36	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel Accord 1 fiol. a 8 ml (20mg/ml)	295,92	310,72	310,72	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel Kabi 1 fiol. a 4 ml (80mg/4ml)	147,96	155,36	155,36	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel Kabi 1 fiol. a 6 ml (120mg/6ml)	221,94	233,04	233,04	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel Kabi 1 fiol. a 8 ml (160mg/8ml)	295,92	310,72	310,72	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel Kabi 1 fiol. a 9 ml (180mg/9ml)	332,91	349,56	349,56	0	Obw. MZ [67]
Docetaxel Kabi 1 fiol. a 1 ml (20mg/ml)	54,00	56,70	56,70	0	Obw. MZ [67]

Obw. MZ – obwieszczenie Ministra Zdrowia