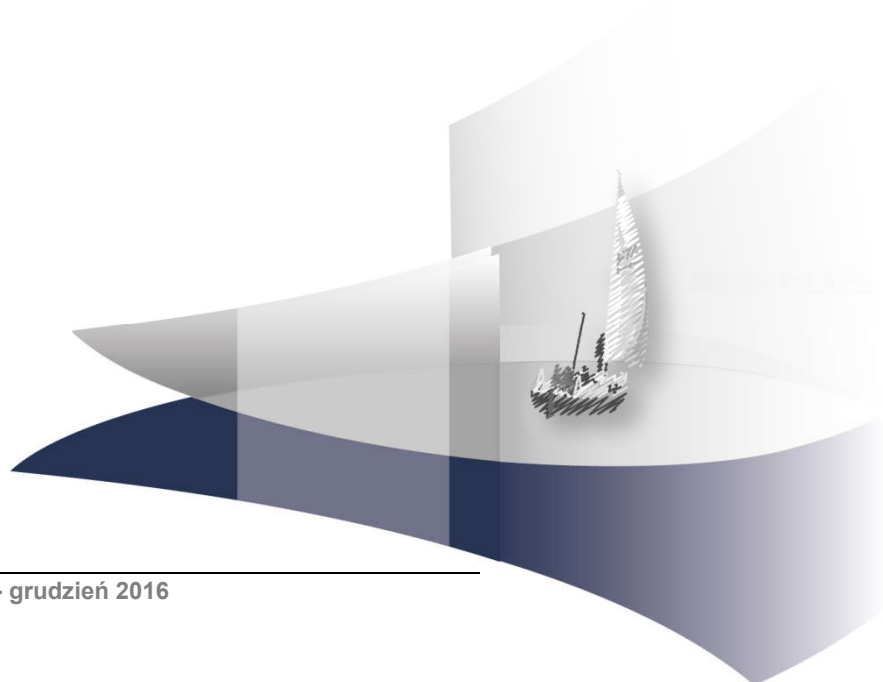
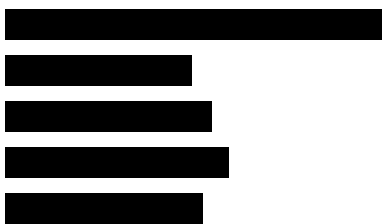


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

OZYMERTYNIB W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI T790M W GENIE EGFR PO NIEPOWODZENIU TERAPII INHIBITOREM KINAZY TYROZYNOWEJ EGFR

Wersja 1.0



[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

KLUCZOWE INFORMACJE	7
1. WSTĘP	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja	11
2.2. Epidemiologia.....	11
2.3. Etiologia i patogenez.....	14
2.4. Obraz kliniczny.....	15
2.5. Powikłania i rokowanie.....	16
2.6. Rozpoznanie	17
2.6.1. Diagnostyka raka płuca.....	17
2.6.2. Diagnostyka mutacji EGFR T790M.....	18
2.6.3. Stan sprawności pacjenta	19
2.6.4. Ocena stopnia zaawansowania	20
2.7. Metody leczenia	21
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	23
2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	23
2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	26
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	30
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	36
4.1. Status rejestracyjny w Unii Europejskiej i w Polsce.....	36
4.2. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	40
4.3. Rekomendacje finansowe	43
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	45
6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów	46
6.1. Ozymertynib	46
6.2. Dwulekowa chemioterapia zawierająca związki platyny.....	48
7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	70

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM.....	77
8.1. Populacja	77
8.2. Interwencja.....	77
8.3. Komparatory.....	77
8.4. Punkty końcowe	79
8.5. Metodyka badań.....	79
9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	80
9.1. Analiza kliniczna.....	80
9.1. Analiza ekonomiczna	80
9.2. Analiza wpływu na budżet.....	81
10. BIBLIOGRAFIA	83
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	90

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CIS	Cisplatyna
CRB	Karboplatyna (<i>carboplatin</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DOC	Docetaksel
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GEM	Gemcytabina
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
P-CTH	Chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (<i>Platin-based chemotherapy</i>)
PAC	Paklitaksel (<i>paclitaxel</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PMX	Pemetreksed (<i>PMX</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
SMC/NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
T790M	Mutacja T790M w genie EGFR
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina

KLUCZOWE INFORMACJE

<p>■ Cel analiz</p>	<ul style="list-style-type: none"> Celem analizy było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).
<p>■ Rak płuca – definicja, objawy, epidemiologia i rokowanie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rak płuca (ICD-10: C34) to najczęściej raportowany nowotwór złośliwy w Polsce, a jego najczęstszym rodzajem (85% wszystkich przypadków) jest NDRP. [1–4] Zgodnie z KRN, w Polsce liczba zachorowań na nowotwory złośliwe płuca w 2013 roku wynosiła ponad 21,5 tys., a liczba zgonów z tego powodu wyniosła prawie 23 tys. [5, 6] Rak płuca we wczesnych stadiach przebiega zazwyczaj bezobjawowo lub objawy są niespecyficzne (kaszel, duszność, ogólne osłabienie czy brak apetytu). Jednakże znaczne zaawansowanie choroby może manifestować się poprzez powiększenie regionalnych oraz odległych węzłów chłonnych, jak również powiększeniem wątroby, występowaniem objawów ogniskowych ze strony OUN, neuropatii obwodowych lub bolesności uciskowej kości. [4] Za najbardziej znamienne czynniki ryzyka występowania raka płuc w całej populacji, warunkujący ok. 87–90% wszystkich zachorowań, uznaje się czynną lub bierną ekspozycję na działanie kancerogennych składników dymu tytoniowego. [2–4] Rokowanie dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (nawet 80–85% przypadków w momencie diagnozy) jest złe: <ul style="list-style-type: none"> mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezmiernie rzadkie, 1-roczone przeżycie takich pacjentów wynosi 16%. [4, 7]
<p>■ Leczenie chorych z mutacją EGFR</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z zaawansowanym NDRP nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Konieczne jest u nich zastosowanie terapii systemowej, a jej wybór jest zależny od obecności mutacji lub rearanżacji genetycznych – u około 10% chorych z NDRP występuje aktywująca mutacja w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>). Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu NDRP wskazują na konieczność przeprowadzenia wiarygodnych testów diagnostycznych w kierunku wykrycia aktywującej mutacji EGFR przed rozpoczęciem leczenia antynowotworowego. W Polsce pacjenci z obecnością mutacji EGFR leczeni są w ramach programów lekowych jednym z trzech refundowanych w Polsce inhibitorów kinazy tyrozynowej dla EGFR (EGFR-TKI) I lub II generacji – afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem.
<p>■ Oporność na terapię z powodu mutacji T790M</p>	<ul style="list-style-type: none"> Większość chorych leczonych obecnie refundowanymi EGFR-TKI po około roku terapii ma progresję choroby, a jej główną przyczyną jest oporność na leczenie spowodowana obecnością mutacji T790M w genie EGFR.
<p>■ Unmet need – brak dostępu do skutecznej terapii</p>	<ul style="list-style-type: none"> Populacja pacjentów opornych na EGFR-TKI z powodu mutacji T790M w genie EGFR jest mała (około 60% spośród 10% chorych z NDRP) i nie posiada aktualnie dostępu do skutecznych terapii, co powoduje, że są to chorzy z ultra-rzadkim wskazaniem o niezaspokojonej potrzebie (<i>high unmet need</i>). █ Immunoterapia (np. niwolumab lub pembrolizumab) nie jest zalecana dla chorych z mutacją T790M, a na EGFR-TKI I lub II generacji chorzy są już oporni. Mogą oni zatem otrzymać jedynie standardowe leczenie obejmujące najczęściej chemioterapię zawierającą związki platyny, która jednak pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u niewielkiego odsetka chorych (30%), a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosi jedynie około 4 miesiące. [8] Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych można wnioskować, że pemetrekseid i związki platyny jest przynajmniej tak samo skuteczny jak inne schematy P-CTH stosowane w terapii NDRP (P-CTH z GEM, DOC, PAC czy WIN.), a w niektórych subpopulacjach (np. rak niepłaskonabłonkowy) jest od nich skuteczniejsza.

<p>Ozymertynib (Tagrisso®) – skuteczny lek ukierunkowany na mutację T790M w genie EGFR</p>	<ul style="list-style-type: none"> W lutym 2016 roku zarejestrowano w Unii Europejskiej pierwszy lek opracowany z myślą o chorych z obecnością mutacji T790M w genie EGFR – ozymertynib (Tagrisso®)– inhibitor kinazy tyrozynowej III generacji charakteryzujący się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wzrost komórek, zaprojektowany na miarę w celu zwalczania mechanizmu oporności (mutacja T790M) na dotychczas stosowane leczenie EGFR-TKI. Zgodnie z warunkami rejestracji EMA, skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu zostało potwierdzone w badaniu RCT III fazy AURA3 opublikowanym w grudniu 2016 roku. Leczenie ozymertynibem to kolejny etap sekwencyjnego leczenia NDRP po niepowodzeniu terapii EGFR-TKI wcześniejszych generacji, które pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u aż 60–70% pacjentów, a także zmniejsza ryzyko progresji o 70% i pozwala uzyskać blisko 6 mies. dłuższą medianę PFS niż standardowe leczenie chemioterapeutyczne. Terapia ozymertynibem posiada ponadto lepszy profil bezpieczeństwa niż standardowa chemioterapia (zdarzenia niepożądane powodujące konieczność zaprzestania terapii wystąpiły u odpowiednio 7% oraz 10% chorych).
<p>Terapia przełomowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ozymertynib jest najszybciej zarejestrowanym lekiem w historii – od momentu podania pierwszej dawki pacjentowi w ramach badania klinicznego minęły niecałe 3 lata. FDA nadała terapii status przełomowej i oceniała lek w trybie przyspieszonym, podobnie jak EMA.
<p>Nowy standard leczenia chorych z mutacją T790M</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ozymertynib w szybkim czasie stał się uznanym standardem leczenia u pacjentów, u których po I linii leczenia EGFR-TKI potwierdzono mutację T790M w genie EGFR – jest zalecany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej wydane w 2016 roku przez ESMO, NCCN, IASLC, CCO i NICE.
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI)..

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego ozymertynibu oraz pozostałych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania ozymertynibu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia NDRP w Polsce,
- wstępną analizę kliniczną,
- definicję PICO oraz zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie ozymertynibu ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak płuca to najczęściej raportowany nowotwór złośliwy w Polsce. Spośród wszystkich przypadków raka płuca, około 85% z nich stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2013 roku częstość zachorowań na raka płuca w Polsce wśród płci męskiej i żeńskiej stanowiła odpowiednio 21% i 9% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Szanse na wyleczenie raka płuca są zależne od m.in. przeprowadzenia leczenia operacyjnego, jednak do tej formy leczenia nie kwalifikuje się aż 80–85% spośród pacjentów będących w zaawansowanym stadium choroby (III–IV). Dla tych chorych konieczne jest wdrożenie leczenia systemowego, a wybór terapii zależny jest od obecności mutacji lub rearanżacji genetycznych. U około 10% pacjentów z NDRP badania genetyczne wykazują obecność aktywującej mutacji w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*). Pacjenci z obecnością mutacji EGFR leczeni są inhibitorami kinazy tyrozynowej dla EGFR (EGFR-TKI) – afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem – jednak u prawie każdego z nich mimo

uzyskania odpowiedzi na leczenie pojawia się oporność na terapię, a u przynajmniej połowy osób przyczyną oporności jest obecność mutacji T790M w genie EGFR. Aktualnie w Polsce populacja takich pacjentów nie ma dostępu do żadnego skutecznego leczenia. Chorzy mogą dostać jedynie standardowe leczenie obejmujące najczęściej chemioterapię zawierającą związki platyny, która jednak pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u niewielkiego odsetka chorych (30%), a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosi jedynie 4 miesiące. [8] W lutym 2016 roku zarejestrowano w Unii Europejskiej pierwszy lek opracowany z myślą o chorych z obecnością mutacji T790M w genie EGFR – ozymertynib (Tagrisso®)– inhibitor kinazy tyrozynowej charakteryzujący się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wzrost komórek, pozwalający uzyskać odpowiedź na leczenie u aż 60–70% pacjentów, z medianą przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącą około 10,1 miesięcy. [8]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*) klasyfikowany kodem C34 według ICD–10, jest jednym z dwóch (obok drobnokomórkowego raka płuca) głównych typów histologicznych raka płuca będącego nowotworem złośliwym. NDRP stanowi około 85% wszystkich przypadków raka płuca oraz cechuje się małą podatnością na standardowe leczenie chemioterapeutyczne. Wyróżnia się cztery podtypy NDRP z uwagi na ich znaczące różnice histologiczne:

- rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*), stanowiący 30% wszystkich przypadków pierwotnych nowotworów płuca,
- gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*), stanowiący 40% wszystkich przypadków pierwotnych nowotworów płuca,
- rak wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*), stanowiący 10% wszystkich przypadków pierwotnych nowotworów płuca,
- nieokreślony NDRP (NOS, ang. *not otherwise specified*), stanowiący 5% wszystkich przypadków raka płuca. [1–4]

Występowanie mutacji T790M w genie EGRF, polegającej na zastąpieniu treoniny metioniną w kodonie 790 eksonu 20 genu EGFR komórek raka powoduje nabytą oporność pacjentów na leczenie EGFR-TKI I i II generacji (gefitynib, erlotynib lub afatynib) na skutek wystąpienia wady przestrzennej w miejscu wiązania tych leków, co uniemożliwia ich działanie i przyczynia się do nabycia wtórnej oporności na EGFR-TKI I i II generacji. [9–11]

2.2. Epidemiologia

Świat

Według danych GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer*, IARC, będącej wyspecjalizowaną agencją Światowej Organizacji Zdrowia, *World Health Organization*, WHO) w 2012 roku odnotowano ponad 1,8 mln przypadków zachorowań na raka płuca na całym świecie, co stanowiło 13% wszystkich zachorowań na raka (Tabela 1). [12, 13] Rak płuca powoduje największą liczbę zgonów wśród pacjentów onkologicznych ogółem na świecie (w szczególności na terenie krajów wysokorozwiniętych). [3, 13] Szacuje się, że jest on odpowiedzialny za prawie 20% zgonów z powodu nowotworów. [12, 13]

Tabela 1.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN, IARC) [12]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Rak płuca ogółem	NDRP ^a	Rak płuca ogółem	NDRP ^a
Kobiety	583 100	495635	491 223	417540
Mężczyźni	1 241 601	1 055 361	1 098 702	933 897
Ogółem	1 824 701	1 550 996	1 589 925	1 351 436

a) Obliczenia własne na podstawie twierdzenia, że NDRP stanowi ok. 85% wszystkich przypadków zachorowania na raka płuca.

Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w Unii Europejskiej (UE, dane z 28 krajów członkowskich), w 2012 roku odnotowano ponad 410 tys. przypadków zachorowań na raka płuca ogółem, które stanowiły 12% wszystkich zachorowań na raka w Europie. Zanotowano również ponad 353 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Wśród krajów UE o wysokim wskaźniku zachorowań i zgonów na raka płuca wymienia się Węgry, Serbię, Czarnogórę, Danię oraz Polskę. [14]

Polska

Rak płuca to najczęściej raportowany nowotwór złośliwy w Polsce. [2] Zgodnie z danymi KRN w 2013 roku zachorowania na raka płuca w Polsce wśród mężczyzn stanowiły około 21% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe, a wśród kobiet około 9%. [5] W analogicznym okresie (2013 rok) raka płuca był przyczyną około 31% zgonów nowotworowych wśród mężczyzn oraz około 15% zgonów nowotworowych wśród kobiet. W przypadku obydwu grup rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych w Polsce. [3–6]

Zgodnie z danymi z KRN, w Polsce liczba zachorowań na nowotwory złośliwe płuca w 2013 roku wynosiła ponad 21,5 tys., a liczba zgonów z powodu tego nowotworu wyniosła prawie 23 tys. (Tabela 2). Ryzyko zachorowania na raka płuca jest ponad 2 krotnie większe u mężczyzn niż u kobiet. Najwięcej zachorowań na raka płuca odnotowuje się w Polsce u pacjentów po 65. roku życia. [5, 6] Zauważalnie wyższa umieralność w zestawieniu z zachorowalnością jest wynikiem niepełnego raportowania liczby zachorowań na raka płuca w Polsce. [2]

Nie odnaleziono danych na temat chorobowości nowotworu płuca, ale ze względu na krótkie przeżycie ogólne chorych z rakiem płuca (przeżycie 5-letnie pacjentów z nowotworem płuca w stadium zaawansowania IIIB-IV wynosi 3%, przeżycie 1-roczone chorych z NDRP w IV stadium zaawansowania wynosi około 16%) wskaźniki chorobowości najprawdopodobniej będą zbliżone do wskaźników zapadalności. [4, 7]

Tabela 2.
Zachorowalność oraz liczba zgonów z powodu raka płuc wśród polskich pacjentów w 2013 roku (KRN) [5]

Rok	Zachorowalność			Zgony		
	Standaryzowany współczynnik [na 100 tys. osób]	Liczba przypadków raka płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP ^a	Standaryzowany współczynnik [na 100 tys. osób]	Liczba przypadków raka płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP ^a
Kobiety	18,3	6 915	5 878	16,7	6 647	5 650
Mężczyźni	48,1	14 609	12 418	51,8	15 981	13 584
Ogółem	31,0	21 524	18 295	31,6	22 628	19 234

a) Obliczenia własne na podstawie twierdzenia, że NDRP stanowi ok. 85% wszystkich przypadków zachorowania na raka płuc.

Szacuje się, że NDRP stanowi około 80–85% wszystkich przypadków rozpoznanych nowotworów płuca. [1, 3]

NDRP podobnie jak każdy rak płuca w początkowych stadiach rozwoju nie daje objawów klinicznych, dlatego większość przypadków NDRP diagnozowanych jest dopiero w momencie, w którym nowotwór osiągnął już postać rozwiniętą, najczęściej z zajęciem większej części płuca oraz z przerzutami. [3] W momencie rozpoznania u ok. 70% chorych występuje nowotwór o charakterze miejscowo zaawansowanym/przerzutowym (stadium IIIB/IV). [15]

Mutacje w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) występują u około 10% NDRP wśród pacjentów rasy kaukaskiej oraz u około 30–40% przypadków NDRP wśród pacjentów pochodzących ze wschodniej Azji. [3, 16] Wtórnie, tj. będąca wynikiem nabytej oporności na leczenie EGFR-TKI I i II generacji (gefitynib, erlotynib, afatynib) mutacja T790M w genie EGFR występuje w około 50% przypadków NDRP z mutacją EGFR (Tabela 3).

Tabela 3.
Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością wtórnie występującej mutacji T790M w genie EGFR komórek nowotworu

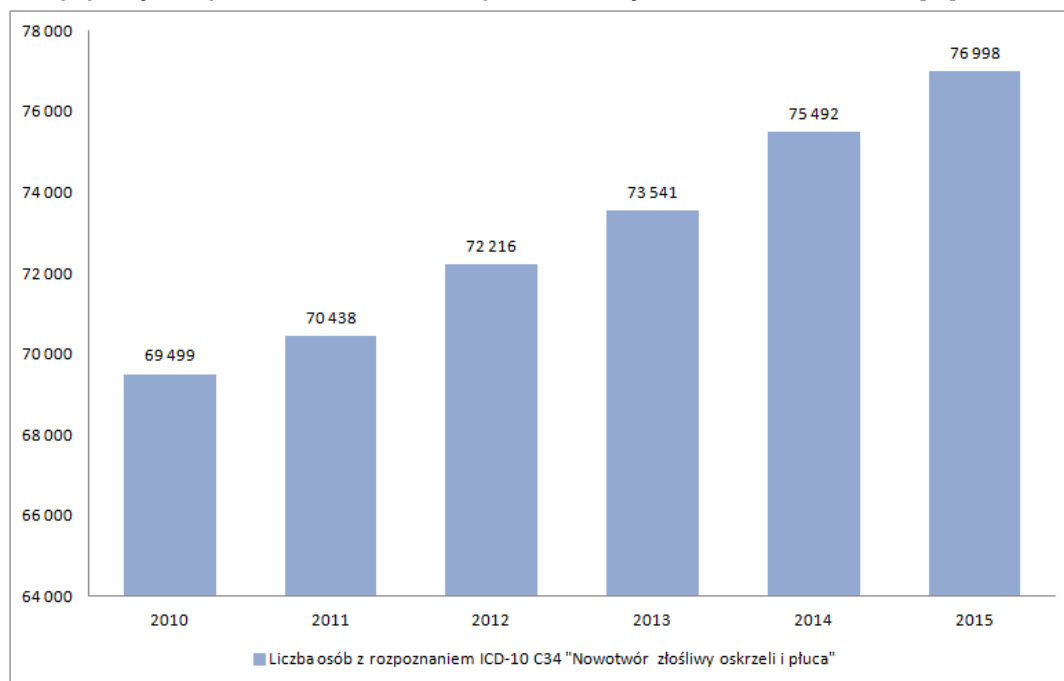
Publikacja	Wtórna mutacja T790M w genie EGFR komórek NDRP	Publikacja	Wtórna mutacja T790M w genie EGFR komórek NDRP
Kosaka 2006 [9]	50%	Hoshi 2016 [10]	60%
Balak 2016 [17]	44%	Sullivan 2016 [11]	50%
Yoshida 2016 [18]	59%	Inukai 2006 [19]	32%
Yamane 2016 [20]	83%	Su 2012 [21]	32%

Średnia: 51%.

Dostępne są także dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), przedstawione w ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla niwolumabu, które prezentują liczbę pacjentów powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C34 – *Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca* w okresie od 2010 do 2015 roku (Wykres 1). Analizując wykres należy uwzględnić fakt, że zaprezentowane na nim dane NFZ dotyczą całej populacji pacjentów ze wskazanym problemem zdrowotnym (ICD-10: C34).

Obejmują one zatem zarówno pacjentów uprzednio leczonych, jak również pacjentów korzystających z opieki paliatywnej czy też nie poddanych leczeniu w ogóle. [22]

Wykres 1.
Liczebność populacji z rozpoznaniem ICD-10: C34 na podstawie danych NFZ w latach 2010-2015 [22]



2.3. Etiologia i patogeneza

Nowotwory płuca, nazywane też oskrzelopochodnymi nowotworami złośliwymi wywodzą się z komórek nabłonka dróg oddechowych. Nowotwór rozwija na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w konsekwencji niesprawności (w głównej mierze mutacji) genów istotnych dla rozwoju komórek i jej podziałów. Nieprawidłowości te pojawiają się zazwyczaj jako wynik działania czynników rakotwórczych. [23]

Za najbardziej znamienny czynnik ryzyka występowania raka płuc w całej populacji, warunkujący ok. 87–90% wszystkich zachorowań, uznaje się czynną lub bierną ekspozycję na działanie kancerogennych składników dymu tytoniowego. [2–4] Ryzyko zachorowania na raka płuc zależy od liczby wypalanych papierosów w ciągu dnia, od długości trwania nałogu, jak również od wieku rozpoczęcia palenia – dla przykładu, ryzyko wystąpienia raka płuca wzrasta 20–60-krotnie u płci męskiej i 14–20-krotnie u płci żeńskiej w konsekwencji wypalania 1 opakowania papierosów dziennie przez 30 lat. Zauważalne jest stopniowe obniżenie ryzyka wystąpienia raka płuc wśród osób zaprzestających palenia tytoniu do poziomu ok. 2-krotnie wyższego niż poziom ryzyka dla osób niepalących wcześniej w ogóle. Z kolei bierne palenie papierosów powoduje wyższe ryzyko wystąpienia raka płuc w porównaniu z osobami bez narażenia na dym tytoniowy. Bierni palacze tytoniu stanowią około 20–50% osób niepalących, u których wystąpiło zachorowanie na raka płuc. [3, 23]

Wpływ na wystąpienie raka płuca mają również niektóre fizyczne lub chemiczne czynniki środowiskowe oraz niektóre czynniki genetyczne. Wśród czynników środowiskowych zwiększone ryzyko raka płuca ma miejsce w wyniku narażenia na m.in. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest oraz związki węglowodorowe. Zwiększone ryzyko zachorowania na raka płuca powoduje również zanieczyszczenie środowiska, głównie powietrza. Wystąpienie raka płuca jest bardziej prawdopodobne na terenach silnie zurbanizowanych, uprzemysłowionych oraz mających dobrze rozwiniętą sieć transportu, opartego zwłaszcza na użytkowaniu silników spalinowych. Wśród czynników genetycznych powodujących zachorowanie na raka płuca wymienia się polimorfizm genów biorących udział w metabolizmie czynników rakotwórczych dymu tytoniowego oraz polimorfizm genów odpowiadających za naprawę uszkodzeń nici DNA. Znaczenie czynników genetycznych w etiologii raka płuca jest zagadnieniem dość słabo poznanym do tej pory. Aczkolwiek z dostępnych badań wynika, że 8% zachorowań na raka płuca ma związek z czynnikami dziedziczenia, a ryzyko zachorowania na raka płuca wśród krewnych chorego wzrasta 2–4-krotnie. [2, 3, 23]

Ryzyko zachorowania na raka płuca rośnie się wraz z wiekiem. Nowotwory złośliwe płuca występują w większości przypadków po 50. roku życia, a ok. 50% zachorowań ogółem (u obu płci) raportowanych jest w populacji osób po 65. roku życia. Szczyt ryzyka zachorowania wśród mężczyzn przypada na ósmą dekadę życia, a wśród kobiet na przełom szóstej i siódmej dekady życia. [2]

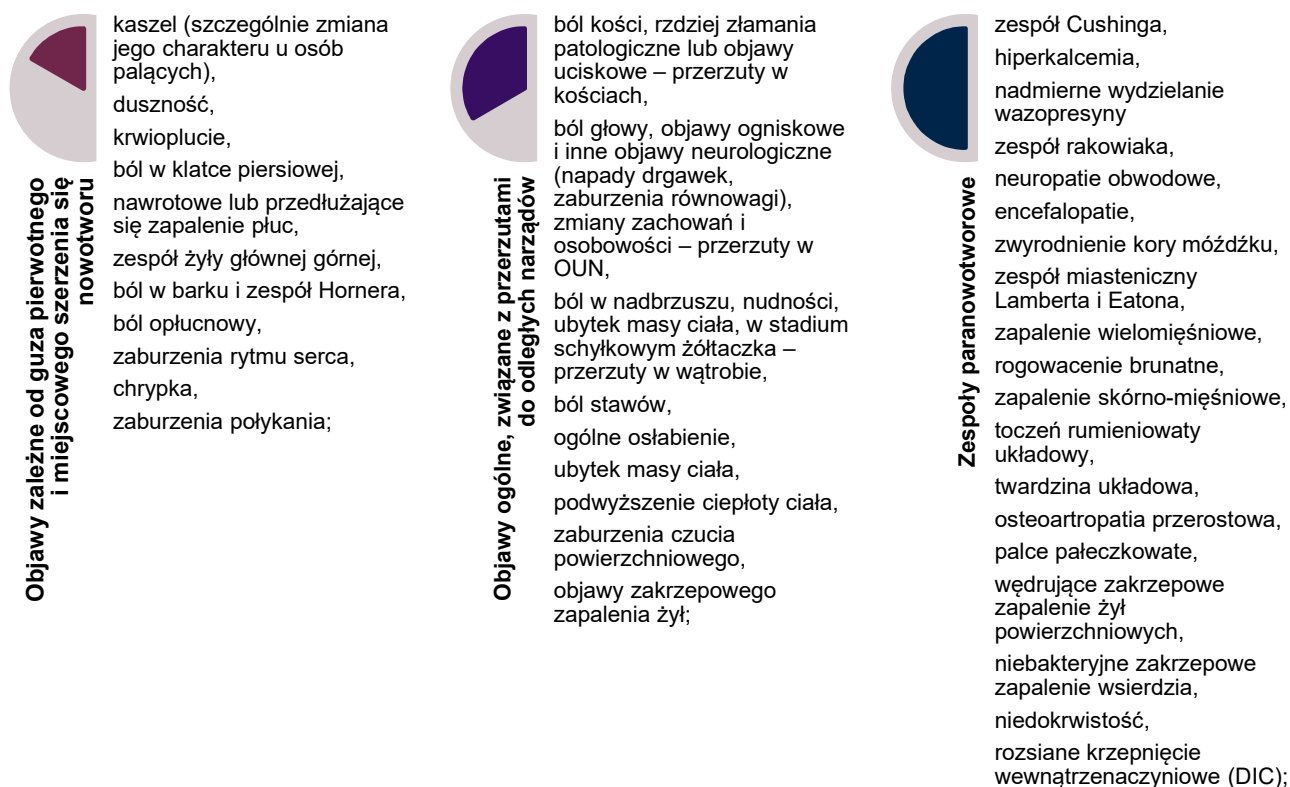
2.4. Obraz kliniczny

Rak płuca we wczesnych stadiach przebiega zazwyczaj bezobjawowo. Wraz z rozwojem nowotworu pojawiające się objawy choroby można klasyfikować na 3 główne grupy:

- objawy zależne od guza pierwotnego, związane z jego miejscowym wzrostem (m.in. kaszel, duszność, krwioplucie, ból w klatce piersiowej),
- objawy ogólne, związane z przerzutami do odległych narządów (m.in. ból stawów, ogólne osłabienie, ubytek masy ciała),
- zespoły paranowotworowe, które wprawdzie występują rzadko, ale mogą być nasilone (Rysunek 1). [2, 4]

Objawy przedmiotowe nowotworu płuca są zależne od zaawansowania oraz lokalizacji ognisk nowotworowych. Możliwe jest stwierdzenie cech nacieku, niedodmy lub płynu w jamie opłucnej. Znaczne zaawansowanie choroby może manifestować się poprzez powiększenie regionalnych oraz odległych węzłów chłonnych, jak również powiększeniem wątroby, występowaniem objawów ogniskowych ze strony OUN, neuropatii obwodowych lub bolesności uciskowej kości. [4]

Rysunek 1.
Objawy raka płuc [2, 4]

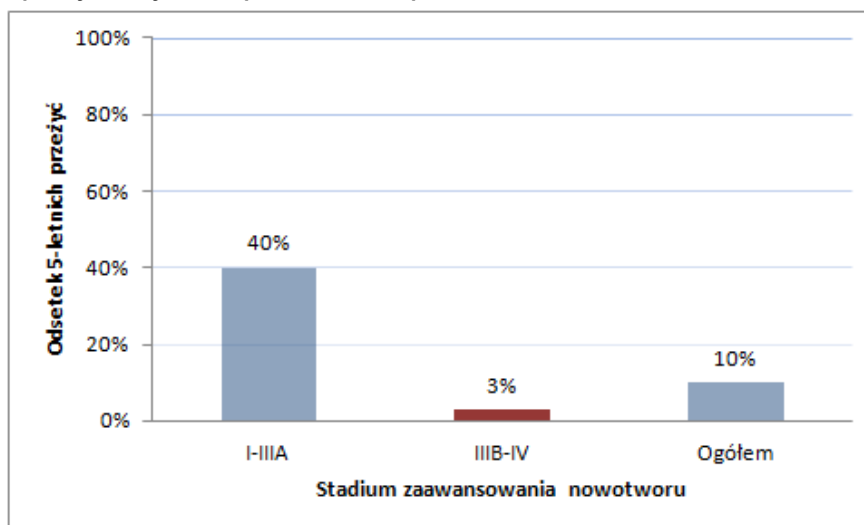


2.5. Powikłania i rokowanie

Rak płuc jest zaliczany do najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Czynnikiem rokowniczym mającym największe znaczenie u pacjentów z rakiem płuca jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku zaawansowanych stadiów choroby najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: stan sprawności oraz ubytek masy ciała. Rokowanie pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca (stadium zaawansowania IIIB oraz IV) jest niekorzystne, czego dowodem jest niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący tylko 3% (Rysunek 2). Dla pacjentów z uogólnionym stadium raka płuca (stadium zaawansowania IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, natomiast przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezmiernie rzadkie. Z kolei 1-letnie przeżycie pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania wynosi 16%. [4, 7]

Rysunek 2.

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



Mutacje w genie EGFR raportuje się istotnie częściej wśród pacjentów niepalących bądź tych, którzy zaprzestali palenia tytoniu oraz wśród chorych na gruczolakoraka, czyli pierwszego co do częstości występowania, podtypu histologicznego NDRP. [4, 16] Występowanie mutacji T790M w genie EGFR, polegającej na zastąpieniu treoniny metioniną w kodonie 790 eksonu 20 genu EGFR komórek raka powoduje nabytą oporność pacjentów na leczenie EGFR-TKI I i II generacji (gefitynib, erlotynib lub afatynib) na skutek wystąpieniem wady przestrzennej w miejscu wiązania tych leków, co uniemożliwia ich działanie i przyczynia się do nabycia wtórnej oporności na EGFR-TKI. [9–11]. [24]

2.6. Rozpoznanie

2.6.1. Diagnostyka raka płuca

Diagnostyka raka płuca rozpoczyna się od badania podmiotowego oraz przedmiotowego. Badanie podmiotowe ma na celu zgromadzenie danych od pacjenta na temat objawów raka płuc, przeprowadzenie dokładnej oceny narażenia (czynnego i biernego) na dym tytoniowy, oceny uwarunkowań rodzinnych występowania nowotworów oraz oceny narażenia zawodowego. Badanie przedmiotowe natomiast obejmuje w głównej mierze zwrócenie uwagi na następujące m.in. zwężenie/obturacyę oskrzela, powiększenie węzłów chłonnych, obecność płynu w jamie opłucnej, powiększenie wątroby, objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz ocenę masy ciała wobec wartości należnej. [1–3]

Kolejnym krokiem diagnostycznym jest wykonanie badań obrazowych takich jak RTG oraz tomografia komputerowa. W szczególnych przypadkach przeprowadzane jest dodatkowo badanie rezonansu magnetycznego klatki piersiowej. Z kolei badanie pozytonowej emisyjnej tomografii w połączeniu z tomografią komputerową (PET-KT) daje możliwość rozróżnienia zmian łagodnych od złośliwych, a ponadto wyznacza wskazania do przeprowadzenia innych badań lub obserwacji. [2, 3]

Ostateczna diagnoza jest możliwa na podstawie badania patomorfologicznego (badanie mikroskopowe) obejmującego histologiczną ocenę wycinka uzyskanego w ramach bronchofiberoskopii lub cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli. Gdy zmiany zlokalizowane są obwodowo diagnoza prowadzona jest przy użyciu cytologicznej lub histologicznej oceny materiału badawczego pobranego drogą biopsji przez klatkę piersiową lub oskrzela. [2, 3]

Diagnostyka patomorfologiczna powinna być uzupełniana badaniami molekularnymi, które potwierdzając obecność danej mutacji, umożliwiają wybór odpowiedniej terapii celowanej. Badania molekularne, polegające na ocenie biomarkerów, prowadzone są zarówno na materiale tkankowym, jak również na materiale cytologicznym pochodzącym z biopsji lub płynnej biopsji. [25, 26] Aktualnie w Polsce chorzy mają dostęp do terapii wymagających uprzedniego potwierdzenia obecności mutacji genu EGFR lub obecności rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK). [2, 3]

2.6.2. Diagnostyka mutacji EGFR T790M

Ocena materiału tkankowego w kierunku obecności mutacji T790M w genie EGFR powinna być przeprowadzana z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości, umożliwiającej wiarygodną analizę materiału zawierającego $\geq 5\%$ komórek zmienionych nowotworowo.

W celu identyfikacji mutacji w genie EGFR T790M wśród pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP wykonuje się badania molekularne, które można przeprowadzać na materiale tkankowym lub cytologicznym pobranym drogą biopsji (DNA izolowane bezpośrednio z guza nowotworowego), jak również w pozakomórkowym materiale genetycznym krążącym we krwi obwodowej (cfDNA, ang. *circulating-free DNA*) pacjentów z NDRP. [25, 26]

Z najnowszych badań porównujących zgodność wyników rozpoznania mutacji EGFR T790M w zależności od stosowanego materiału badawczego (tkanka vs cfDNA) wynika, że badania molekularne prowadzone w pozakomórkowym DNA z krwi obwodowej chorych na NDRP mają odpowiednią czułość diagnostyczną pozwalającą na wykrycie mutacji genu EGFR. [27–30] Zaletą diagnostyki z użyciem pozakomórkowego materiału genetycznego jest możliwość uniknięcia powikłań związanych z biopsją przeprowadzoną w celu pobrania materiału diagnostycznego. Pozwala to na nieinwazyjne monitorowanie zmian profilu mutacji w toku leczenia, szczególnie w przypadku wystąpienia mutacji T790M w trakcie terapii EGFR-TKI. Identyfikacja mutacji EGFR T790M może zatem być prowadzona w pierwszej kolejności z wykorzystaniem pozakomórkowego materiału genetycznego pochodzącego z krwi obwodowej, którą potwierdza się badaniem w materiale tkankowym tylko w sytuacji nie wykrycia tej mutacji przez badanie z użyciem cfDNA. [25, 27–30]

Pierwszym testem diagnostycznym dostępnym na rynku krajów akceptujących znak CE (do krajów tych należy również Polska), pozwalającym na wykrycie mutacji genu EGFR w pozakomórkowym DNA z krwi obwodowej jest Cobas Mutation Test v2 firmy Roche. Umożliwia on na wykrycie mutacji

w genie EGFR nie tylko z próbki osocza, ale również standardowo z tkanki nowotworowej pochodzącej z biopsji. Zasada działania testu Cobas Mutation Test v2 polega na ilościowym wykryciu mutacji w genie EGFR przy użyciu techniki *real-time* PCR. W pierwszej kolejności wykonywany jest na materiale z krwi obwodowej pacjentów chorych na NDRP, u których prowadzi się diagnostykę mutacji genu EGFR. Pozytywny wynik testu Cobas Mutation Test v2. pozwala na zakwalifikowanie pacjenta do określonej terapii molekularnej. Negatywny wynik testu Cobas Mutation Test v2 przeprowadzony z próbki krwi pacjenta powinien w drugiej kolejności zostać powtórzony z wykorzystaniem materiału uzyskanego z biopsji. [31–33]

2.6.3. Stan sprawności pacjenta

Istotnym elementem diagnostyki dającym możliwość dostosowania odpowiedniej opcji terapeutycznej dla pacjenta, jest określenie stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG/Zubroda/WHO (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) lub wg skali Karnofsky'ego (Tabela 4). [34]

Tabela 4.
Skala ECOG/Zubroda/WHO oraz skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta onkologicznego [4, 34]

Skala ECOG/Zubroda/WHO		Skala Karnofsky'ego	
Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Stopień sprawności
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń	100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy	90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż połowy dnia	80	Stan niemal pełnej aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu więcej niż połowy dnia	70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
4	Konieczność stałej opieki osoby drugiej z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia	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

2.6.4. Ocena stopnia zaawansowania

Podstawą kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej metody leczenia jest precyzyjne określenie stopnia zaawansowania nowotworu. Ocena zaawansowania opiera się na systemie TNM, obejmującym 3 obszary:

- cecha T (ang. *tumor*) – ocena stanu guza pierwotnego,
- cecha N (ang. *nodes*) – ocena regionalnych węzłów chłonnych,
- cecha M (ang. *metastases*) – ocena narządów, w których mogą być umiejscowione przerzuty (Tabela 5). [2, 4]

Konkretne zestawienia ww cech zostały przyporządkowywane odpowiednim stopniom zaawansowania. Wg PTOK 2014 ocena wykorzystująca system TNM stanowi podstawę wyznaczenia stopnia zaawansowania choroby (Tabela 6). [2, 4]

Tabela 5.
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M (wg Americal Joint Committee on Cancer 2010) [4]

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny (T)	
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego lub guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	guz o największym wymiarze ≤3 cm (T1a: ≤2 cm, T1b: >2–3 cm), otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzeli głównych
T2	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤7 cm (T2a: >3–5 cm, T2b: >5–7 cm) lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekający główne oskrzele w odległości ≥2 cm od rozwidlenia tchawicy, • naciekający opłucną trzewną, • powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, lecz nieobejmujące całego płuca;
T3	guz o największym wymiarze >7 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową lub osierdzie, • guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości <2 cm od ostrogi głównej, ale jej nienaciekający, • guz z towarzyszącą niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem całego płuca, • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca;
T4	guz każdej wie kości o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekający śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu, • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)	
NX	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	przerzuty do węzłów przyoskrzelowych lub węzłowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty do węzłów śródpiersiowych po stronie guza i/ lub do węzłów pod ostrogą główną
N3	przerzuty do przeciwległych węzłów węzłowych lub śródpiersiowych, przerzuty do węzłów nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	
Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych

Cecha	Charakterystyka
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	M1a: odrębne ognisko/ogniska raka w drugim płucu, ogniska raka w opłucnej lub wysięk nowotworowy w opłucnej lub osierdziu M1b: stwierdza się przerzuty odległe

Tabela 6.
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca (wg American Joint Committee on Cancer 2010) [4]

Stopień	T	N	M
Rak utajony	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b, T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	dowolny	N3	M0
IV	dowolny	dowolny	M1a, M1b

2.7. Metody leczenia

Wybór metody leczenia NDRP uzależniony jest od stopnia zaawansowania nowotworu, obecności przerzutów odległych, wieku oraz płci, stanu sprawności pacjenta, a także uwarunkowań genetycznych nowotworu, tym występowania mutacji. [2–4, 23] Wyróżnia się następujące opcje leczenia zaawansowanego NDRP:

- standardowa chemioterapia (CTH),
- immunoterapia i leki celowane.

CTH stanowi metodę leczenia pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB, w ramach którego nie jest możliwe zastosowanie radioterapii, jak również pacjentów chorych na uogólnionego NDRP (stopień zaawansowania IV). [2, 3] Z uwagi na wysoką toksyczność CTH może być stosowana tylko u pacjentów z zaawansowanym NDRP z dobrym stanem sprawności, prawidłową masą ciała oraz brakiem chorób towarzyszących. [2, 4] W ramach CTH I linii stosowane są obecnie głównie schematy oparte o związki platyny (P-CTH, ang. *platin-based chemotherapy*) skojarzone z lekami III generacji (paklitaksellem, gemcytabiną, winorelbiną lub docetaksellem, a także pemetreksedem), ponieważ ich skuteczność jest znacząco większa od monochemioterapii. [2, 3] Co istotne, stosowana chemioterapia wiąże się z koniecznością częstych wizyt w szpitalu lub ambulatorium (podanie dożylnie leków),

stosowanie pochodnych platyny związane jest z dużym ryzykiem występowania obniżających jakość życia i powodujących niechęć do leczenia nudności i wymiotów, a z kolei stosowanie pemetreksedu związane jest z koniecznością premedykacji witaminą B12, kwasem foliowym i deksametazonem. Wszystko to wpływa na znaczny stopień uciążliwości chemioterapii.

W ostatnich latach wykazano skuteczność niwolumabu oraz pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP. Leki te są przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi receptor programowanej śmierci PD-1, będącego negatywnym regulatorem odpowiedzi immunologicznej. [4] Żaden z wymienionych leków nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu NDRP. [35] Co istotne, leki te nie są opcją terapeutyczną w przypadku obecności mutacji EGFR, ponieważ nie są zalecane dla chorych z tą mutacją, a co więcej ich skuteczność w przypadku obecności mutacji jest podobna do standardowo stosowanej chemioterapii (HR 1,05 [0,70; 1,55]; wartość $p < 0,81$). [36]

Postępowaniem z wyboru dla chorych mających zaburzenia w genach EGFR lub ALK jest terapia ukierunkowana molekularnie. U pacjentów z aktywną mutacją EGFR, w pierwszej albo w następnych liniach terapii, stosuje się leki z grupy EGFR-TKI I generacji (gefitynib, erlotynib) oraz II generacji (afatynib), natomiast u pacjentów z rearanżacją genu ALK zalecane są inhibitory kinazy ALK (kryzotynib). [1–4] Wszystkie wyżej wymienione leki z grupy EGFR-TKI oraz kryzotynib są obecnie refundowane w Polsce. [35]

Wtórne występowanie mutacji T790M w genie EGFR pacjentów z NDRP jest przyczyną oporności na leczenie EGFR-TKI I i II generacji (gefitynib, erlotynib i afatynib). W tej grupie chorych zalecaną opcją terapeutyczną są EGFR-TKI III generacji, których jedynym przedstawicielem dopuszczonym do obrotu przez EMA jest ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®). Ozymertynib jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFR_m) lub mutacją T790M warunkującą oporność na TKI. Ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M (pozorne IC₅₀s od 6 nM do 54 nM wobec ufosforylowanego EGFR). Oddziaływanie to skutkuje zahamowaniem wzrostu komórek nowotworowych. Innymi EGFR-TKI III generacji obecnie dostępnymi na świecie jedynie w ramach badań klinicznych są takie związki jak: ASP8273, EGF816 i PF-06747775. Nie wszystkie aktualnie badane substancje okazały się być skuteczne i bezpieczne, np. dla rociletynibu badania kliniczne zostały zamknięte w maju 2016 roku, a wniosek o rejestrację w Unii Europejskiej wycofany, natomiast prawa do leku olmutynib zostały zwrócone przez Boehringer Ingelheim firmie Hanmi Pharmaceutical, gdyż firma Boehringer Ingelheim uznała, że w oparciu o dostępne dane dla efektywności olmutynibu nie będzie inicjować nowych badań klinicznych dla tej substancji. [11, 37–39]

Co istotne, ozymertynib jest najszybciej zarejestrowanym lekiem w historii – od momentu podania pierwszej dawki pacjentowi w ramach badania klinicznego minęły niecałe 3 lata (Rysunek 3). FDA nadała terapii status przełomowej, a przyspieszonej oceny leku dokonała także EMA. [40]

Rysunek 3.
Najważniejsze etapy tworzenia, badań i rejestracji ozymertynibu [źródło grafiki: Yver 2016, str. 2] [40]

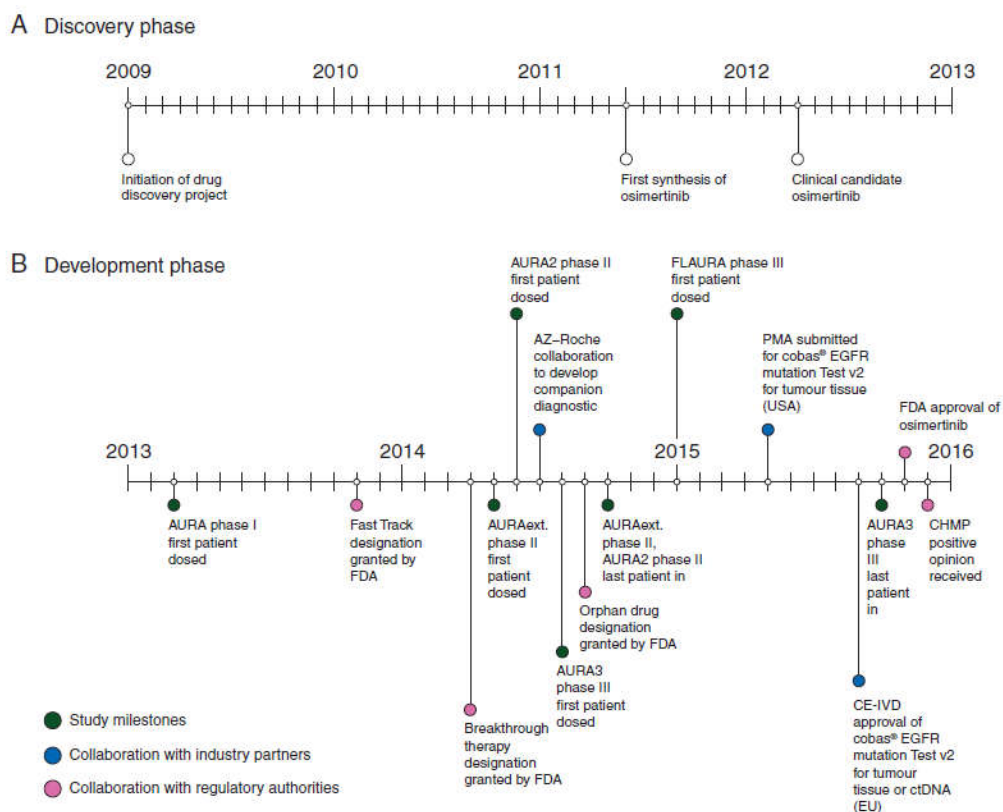


Figure 1. Key milestones in the (A) discovery and (B) development of osimertinib. AZ, AstraZeneca; CE-IVD, Conformité Européene *In Vitro* Diagnostic; ctDNA, circulating tumour DNA; EGFR, epidermal growth factor receptor; FDA, Food and Drug Administration; PMA, premarket approval; PMDA, Pharmaceutical and Medical Devices Agency (Japan).

2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Terapie stosowane w leczeniu onkologicznym ocenia się pod względem skuteczności oraz bezpieczeństwa. Ocena skuteczności terapii onkologicznych przeprowadzana jest z wykorzystaniem punktów końcowych, które pozwalają na analizę korzyści wynikających z zastosowania danej terapii. Ocenie podlegają punkty końcowe dotyczące progresji choroby oraz przeżycia pacjentów, jak również odpowiedzi pacjenta na leczenie. [41, 42]

Wśród punktów końcowych dotyczących przeżycia pacjentów wymienia się:

- przeżycie całkowite – OS – *overall survival*, definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; [41, 42]

Wśród punktów końcowych dotyczących progresji choroby wymienia się:

- przeżycie wolne od progresji choroby – PFS, ang. *progression free survival*, obejmujące czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny,
- czas do progresji choroby – TTP, ang. *time to progression*, definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia obiektywnej progresji choroby (punkt ten nie obejmuje zgonów),
- czas do niepowodzenia leczenia – TTF, ang. *time to treatment failure*, definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu zaprzestania leczenia (z powodu zgonu, progresji, zdarzeń niepożądanych, innych przyczyn wycofania się pacjenta z badania),
- okres przeżycia bez objawów choroby – DFS, ang. *disease-free survival*, definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia nawrotu nowotworu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; [41–43]

Dodatkowo wśród punktów końcowych mających zastosowania w badaniach onkologicznych wymienia się parametry dotyczące odpowiedzi na leczenie:

- CR – *complete response*, całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR – *partial response*, częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR – *overall response rate*, odsetek obiektywnych odpowiedzi będący sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR),
- PD – *progressive disease*, progresja choroby,
- SD – *stable disease*, stabilizacja choroby,
- DCR – *disease control rate*, kontrola choroby będąca sumą osób uzyskujących CR, PR oraz SD w określonym przedziale czasu [41, 44, 45]

Dokonanie obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku pacjentów z nowotworem płuca możliwe jest z wykorzystaniem klasyfikacji RECIST w wersji 1.1., stanowiącej zbiór kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (RECIST, ang. *response evaluation criteria in solid tumours*; Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9). [2, 44]

Tabela 7.
Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [44]

Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych	
Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
CR	ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
PR	zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);

Tabela 8.
Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [44]

Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych	
Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych
CR	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych ^a
Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a
PD	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

a) Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);

Tabela 9.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [44]

Ogólna odpowiedź na leczenie			
Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	nie-PD	nie	PR
SD	nie-PD	nie	SD
PD	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak	PD

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);

Ocena bezpieczeństwa terapii onkologicznych przeprowadzana jest natomiast w oparciu o ocenę występowania:

- zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event*; AE) – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym leczeniem,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*; SAE) – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które:
 - powoduje zgon,
 - powoduje zagrożenie życia,
 - powoduje hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji,
 - jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa,
 - prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej. [46, 47]

W raportowaniu zdarzeń niepożądanych powszechnie wykorzystywane są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) umożliwiające zaklasyfikowanie zdarzenia do odpowiedniej grupy (określającej stopień/poziom jego nasilenia) w skali od 1 do 5, jak również na odpowiednie jego nazwanie przy pomocy jednolitej terminologii. Obecnie zdarzenia niepożądane klasyfikowane są wg najbardziej aktualnej wersji kryteriów CTCAE v 4.03 z czerwca 2010 roku. [48]

2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji lub rozpoczęcia terapii do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny jest I-rzędowym punktem końcowym o wysokiej istotności klinicznej, mającym równie wysokie znaczenie z perspektywy pacjenta, jak i z perspektywy lekarza. Zaletą OS jest łatwość i obiektywność jego pomiaru. Do najczęstszych niedogodności związanych z pomiarem OS w ramach badań klinicznych zalicza się konieczność uwzględnienia stosunkowo dużej próby pacjentów, jak również prowadzenia odpowiednio długiej obserwacji uzależnionej od typu nowotworu oraz linii leczenia. Kolejną przeszkodą w interpretacji wyników OS jest przyjmowanie przez pacjentów kolejnych linii leczenia oraz możliwość zmiany terapii w przypadku wystąpienia progresji (np. po progresji pacjenci z grupy kontrolnej otrzymują interwencję ocenianą tzw. cross-over). Zatem pomimo faktu, że OS jest istotnym klinicznie punktem końcowym, niekiedy pojawia się konieczność zastępowania go innymi punktami końcowymi (surogaty), charakteryzującymi się niższą istotnością kliniczną, ale wykazującymi związek z I-rzędowym punktem końcowym, a ponadto dającymi wiarygodne wyniki w krótszym czasie obserwacji. [41]

Oceny zależności pomiędzy przeżyciem całkowitym a zastępczymi punktami końcowymi w populacji pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym NDRP przeprowadzono na podstawie dokumentu FDA [49] oraz dodatkowo, na podstawie zidentyfikowanych opracowań wtórnych (Nakashima 2016, Blumenthal 2015, Clarke 2015, Prasad 2015, Cheema 2013, Laporte 2013, Berghmans 2012, Petrelli 2012, Hotta 2016, Yoshino 2014). Zgodnie z dokumentem przedstawiającym rekomendacje FDA

z 2015 roku, jako podstawowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dla terapii stosowanych w zaawansowanym NDRP powinno uznawać się przeżycie całkowite pacjenta (OS). Autorzy dokumentu FDA zaznaczają, że przeżycie wolne od progresji (PFS) może być podstawowym punktem końcowym, pod warunkiem, że badanie zaprojektowano aby wykazać dużą skalę efektu terapeutycznego mierzonego zarówno przez HR, jak i bezwzględną różnicą w medianie PFS (np. 3 mies. lub więcej), przy wykazaniu akceptowalnego profilu ryzyka i korzyści uzyskiwanych z badanej terapii. [49] Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych są zróżnicowane pod względem wniosków dotyczących korelacji między OS i innymi punktami końcowymi. W przeglądach Berghams 2012 i Prasad 2015 wykazano silną korelację między PFS i OS. W pozostałych pracach nie wykazano korelacji PFS i OS lub korelację uznano za umiarkowaną. Prezentowana w niektórych pracach korelacja obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i OS również była zróżnicowana. W pracach Berghams 2012 i Clarke 2015 (ramię eksperymentalne badania) korelacja między ORR i OS była silna, natomiast w pozostałych badaniach korelacja między tymi punktami końcowymi nie występowała lub była umiarkowana. Podstawowe wyniki odnalezionych analiz przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Charakterystyka opracowań wtórnych oceniających zależność pomiędzy przeżyciem całkowitym a wybranymi zastępczymi punktami końcowymi w badaniach dla NDRP

Autor i rok publikacji	Cel	Źródło informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Berghmans 2012 [50]	Analiza zależności między TTP, PFS, ORR, DCR a OS u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP	Ovid (Medline)	TTP, PFS, ORR, DCR	8 metaanalizy (łącznie oceniające 138 314 pacjentów)	Wykazano silną korelację między PFS i OS ($r^2 = 0,61$), umiarkowaną między medianą TTP i medianą OS ($r^2 = 0,33$) oraz między ORR i OS ($r^2 = 0,36$).
Cheema 2013 [51]	Analiza zależności między PFS a OS u pacjentów z zaawansowanym NDRP	bd	PFS	21 RCT (17 196)	Nie wykazano korelacji między PFS i OS.
Blumenthal 2015 [52]	Analiza zależności między PFS, OS oraz ORR u pacjentów z zaawansowanym NDRP	Badania złożone w ramach wniosków o rejestrację nowych leków lub apl kacji dla leków biologicznych we wskazaniu leczenia zaawansowanego NDRP	OS, PFS, ORR	14 RCT (12 567)	Wykazano silną korelację między PFS i ORR ($R^2 = 0,89$). Nie wykazano natomiast korelacji między OS i ORR ($R^2 = 0,09$), jak również między OS i PFS ($R^2 = 0,08$) prawdopodobnie z powodu procedury <i>cross-over</i> , dłuższego przeżycia pacjentów po progresji w przypadku terapii celowanej oraz badań dotyczących I linii leczenia.
Clarke 2015^b [53]	Analiza zależności między PFS, OS oraz ORR u pacjentów z zaawansowanym NDRP				Wykazano silną korelację liniową między ORR i PFS ($R^2 = 0,82$) oraz między ORR i OS ($R^2 = 0,74$) w przypadku pacjentów z ramienia eksperymentalnego. Nie wykazano związku między ORR i OS w przypadku pacjentów z ramienia kontrolnego.
Hotta 2015 [54]	Analiza zależności między PFS, OS oraz ORR u pacjentów z zaawansowanym NDRP z lub bez mutacji/rearanżacji genu EGFR/ALK.	PubMed, abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO, WCLC, rejestr badań klinicznych Physician Data Query (styczeń 2003-czerwiec 2014)	OS, PFS, TTP, ORR	18 RCT fazy III (7 633)	Wykazano związek między PFS-HR i OS-HR ($R^2 = 0,429$).
Laporte 2013 [55]	Analiza zależności między PFS i OS u pacjentów z zaawansowanym NDRP	bd	PFS	5 RCT (2 331)	Wykazano umiarkowaną korelację między PFS i OS. Tylko terapie mające znaczny wpływ na długość PFS (pozwalające na redukcję ryzyka o przynajmniej 50%) prawdopodobnie będą mieć znamienny wpływ na OS.
Nakashima 2016 [56]	Analiza zależności między OS i PFS, ORR i DCR u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP	Medline, PubMed, Cochrane EMBASE, Web of Science (od listopada 2015 roku)	OS, PFS, ORR, DCR	44 RCT fazy III (22 709)	Wykazano umiarkowaną korelację PFS, ORR i DCR z OS (odpowiednio $r = 0,496$, $r = 0,570$, $r = 0,470$).

Autor i rok publikacji	Cel	Źródło informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Prasad 2015^c [57]	Analiza zależności między TTP, PFS, ORR, DFS a OS u pacjentów z NDRP	Google Scholar, Medline (26 grudnia 2014 roku)	DFS, ORR, PFS, TTP	6 metaanaliz (bd)	W większości przeglądów wykazano silną korelację między PFS, DFS a OS ($r \geq 0,85$).
Petrelli 2013 [58]	Analiza zależności między PPS, PFS a OS u pacjentów z zaawansowanym NDRP	PubMed, EMBASE, Cochrane Center Register of Controlled Trials (do 21 kwietnia 2012), materiały konferencyjne ASCO, ESMO	OS, PFS, TTP, PPS	10 RCT fazy III (4 176)	Wykazano silną korelację między PPS i OS ($r = 0,75$) oraz umiarkowaną między PFS i OS ($r = 0,37$). PPS jest silnie związane z OS z uwagi na intensywne kolejne linie leczenia po okresie badania. Natomiast poprawa PFS w sposób umiarkowany wiąże się z poprawą OS, ale daje możliwość uznania również PFS za zastępczy punkt końcowy w populacji pacjentów z NDRP.
Yoshino 2014 [43]	Analiza zależności między PPS, PFS, odpowiedzią guza ^a oraz OS u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją genu EGFR	bd	OS, PPS, PFS, odpowiedź guza	1 RCT (35)	Wykazano silną korelację między PPS i OS ($r = 0,85$). Nie wykazano natomiast korelacji między PFS i OS ($r = 0,13$) oraz między odpowiedzią na leczenie i OS ($r = 0,08$).
FDA 2015 [49]	Rekomendacje dotyczące stosowania wybranych punktów końcowych w ocenie efektów terapii pacjentów z zaawansowanym NDRP	x	OS, PFS, ORR, TTP	bd	Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach nad NDRP powinno być OS.

R^2 – współczynnik korelacji, r = korelacja rang Spearmana, BOR – najlepsza całkowita odpowiedź (ang. *best overall response*); PPS – przeżycie po progresji choroby (*post-progression survival*)

a) W badaniu odpowiedź guza została zdefiniowana jako suma BOR oraz maksymalnego kurczenia się guza.

b) W opracowaniu tym opierano się o dane z publikacji Blumenthal 2015.

c) W opracowaniu tym poziom korelacji oceniany był zgodnie z wartościami zaproponowanymi przez Insitute of Quality and Efficiency in Health Care: słaba korelacja ($r \leq 0,7$), umiarkowana korelacja ($r > 0,7$ lub $< 0,85$), silna korelacja ($r \geq 0,85$).

3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP ze szczególnym uwzględnieniem chorych z mutacją T790M w genie EGFR zidentyfikowano 16 dokumentów, w których przedstawiono zalecenia praktyki klinicznej dotyczące omawianego problemu zdrowotnego (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji genu EGFR oraz mutacji T790M w genie EGFR

Towarzystwo/organizacja	Dokument	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2014	[2]
Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP i międzybłoniaku opłucnej – dokument oparty na stanie wiedzy z listopada 2013 roku	2014	[59]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym NDRP	2016	[60]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania	2015	[61]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2016	[62]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2014	[63]
Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w IV stopniu zaawansowania	2013	[64]
Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w zaawansowanym NDRP	2016	[65]
The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP z obecnością mutacji EGFR	2016	[66]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuc (CG121)	2011	[67]
	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (TA124)	2007	[68]
	Ocena skuteczności stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH opartą na związkach platyny w I linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (TA148)	2008	[69]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP (TA181)	2009	[70]
	Ocena skuteczności stosowania gefitynibu w I linii leczenia NDRP (TA192)	2010	[71]
	Ocena skuteczności stosowania erlotynibu w leczeniu I linii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u pacjentów z mutacją EGFR (TA258)	2012	[72]
	Ocena skuteczności stosowania afatynibu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u pacjentów z mutacją EGFR (TA310)	2014	[73]
	Ocena skuteczności stosowania nintedanibu w leczeniu lokalnie	2015	[74]

Towarzystwo/organizacja	Dokument	Rok publikacji	Ref.
	zaawansowanego, przerzutowego lub nawrotowego NDRP (TA347)		
	Ocena skuteczności stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną w I linii leczenia NDRP (TA362)	2015	[75]
	Ocena skuteczności stosowania erlotynibu i gefitynibu w leczeniu II linii NDRP u pacjentów z mutacją EGFR (TA374)	2015	[76]
	Ocena skuteczności stosowania ramucyrumabu w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (TA403)	2016	[77]
	Ocena skuteczności stosowania necytumumabu w leczeniu I linii zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP (TA411)	2016	[78]
	Ocena skuteczności stosowania ozymertynibu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z mutacją T790M w genie EGFR (TA416)	2016	[79]
	Ocena skuteczności stosowania pembrolizumabu u chorych z NDRP z pozytywnym statusem PD-L1, po niepowodzeniu chemioterapii (GID-TA10010 – w toku)	2016	[80]

W większości odnalezionych wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu NDRP wskazuje się na konieczność przeprowadzenia wiarygodnych testów diagnostycznych w kierunku wykrycia aktywującej mutacji w genie EGFR. U chorych, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR następnym zalecanym krokiem jest wykonanie testu w kierunku potwierdzenia lub wykluczenia obecności mutacji T790M, co warunkuje kwalifikowanie chorych do odpowiednich form terapii. Nie bez znaczenia pozostaje także stopień zaawansowania choroby, typ histologiczny nowotworu, stan sprawności pacjenta czy obecność innych chorób współistniejących [2, 59–64, 66]

W przypadku potwierdzonej mutacji w genie EGFR terapią wskazywaną przez wszystkie odnalezione wytyczne w I linii leczenia NDRP są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI), tj. gefitynib, erlotynib oraz afatynib. [2, 59–66, 71–73] U chorych z nieznanym statusem mutacji w genie EGFR lub z brakiem mutacji w genie EGFR w I linii leczenia zaleca się stosowanie dwulekowej CTH opartej na związkach platyny (P-CTH, ang. *platin-based chemotherapy*), tj. cisplatyny (CIS) lub karboplatyny (CRB) w skojarzeniu z etopozydem (ETO), winorelbiną (WIN), docetakselem (DOC), paklitakselem (PAC), gemcytabiną (GEM) lub pemetreksedem (PMX) – ten ostatni wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. [2, 59–65, 70] U pacjentów, u których po I linii leczenia EGFR-TKI potwierdzono mutację T790M w genie EGFR lekiem rekomendowanym przez wytyczne ESMO, NCCN, CCO, IASLC i NICE jest ozymertynib. U chorych z progresją po zastosowaniu inhibitorów EGFR w I linii, u których potwierdzono brak mutacji T790M lub niemożliwe jest wykonanie biopsji w kierunku wykrycia mutacji T790M, a także którzy nie mają dostępu do ozymertynibu, zaleca się zastosowanie dwulekowej P-CTH (schematy takie jak zalecane w I linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP wymienione w akapicie powyżej). [2, 59–65]

Tabela 12.
Szczegółowe zalecenia wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji genu EGFR oraz mutacji T790M w genie EGFR

Towarzystwo/ organizacja	Dokument	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
		I linia leczenia	II linia leczenia	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2014)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP [2]	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI: gefitynib, erlotynib, afatynib EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> P-CTH: CIS/CRB + ETO/WIN/DOC/PAC/GEM/PMX jednolekowa CTH (u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny) 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI: erlotynib^a (u chorych, którzy w I linii otrzymali CTH) EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> CTH: DOC lub PMX* 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI w skojarzeniu z CTH Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> bewacyzumab
Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii (2014)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP i międzybłoniaku opłucnej – dokument oparty na stanie wiedzy z listopada 2013 roku [59]	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> P-CTH: CIS + PMX*/WIN/GEM/PAC/DOC, CTH bez pochodnych platyny (u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny/w podeszłym wieku) leczenie podtrzymujące PMX (u wybranych chorych) 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI (u chorych, którzy w I linii otrzymali CTH) EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> CTH: DOC lub PMX* 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI w skojarzeniu z CTH w I linii leczenia Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> CTH w III linii leczenia bewacyzumab cetuksymab
European Society for Medical Oncology (ESMO 2016)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym NDRP [60]	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI: erlotyn b, gefitynib, afatynib, erlotyn b + bewacyzumab P-CTH: CIS + DOC/WIN/PMX*/GEM lub CRB + PAC, necytumumab + CIS + GEM, podtrzymujące leczenie erlotyn bem+/-bewacyzumab* EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> P-CTH: CIS + DOC/WIN/PMX*/GEM lub CRB + PAC, GEM, WIN, DOC, bewacyzumab + CRB + nab-PAC, podtrzymujące leczenie PMX* 	T790M+: <ul style="list-style-type: none"> ozymertynib (u chorych z progresją po EGFR-TKI w I linii) EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI (u chorych, którzy w I linii otrzymali CTH) P-CTH: CIS + DOC/WIN/PMX*/GEM lub CRB + PAC (u chorych z progresją po EGFR-TKI w I linii, u których potwierdzono brak mutacji T790M lub niemożliwa jest ponowna biopsja w kierunku wykrycia mutacji T790M) EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> CTH: DOC lub PMX* niwolumab, pembrolizumab (jeżeli PD-L1 $\geq 1\%$) ramucyrumab + DOC, nintedanib + DOC, EGFR-TKI: afatynib, erlotyn b 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI w skojarzeniu z P-CTH

Towarzystwo/ organizacja	Dokument	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
		I linia leczenia	II linia leczenia	
American Society of Clinical Oncology (ASCO 2015)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania [61]	<p>EGFR+:</p> <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI: erlotyn b, gefitynib, afatynib <p>EGFR-/nieznany:</p> <ul style="list-style-type: none"> P-CTH: CIS/CRB + DOC/PAC/WIN/PMX*/GEM bewacyzumab + CRB + PAC, jednolekowa CTH, podtrzymujące leczenie PMX, terapia paliatywna 	<p>EGFR+:</p> <ul style="list-style-type: none"> P-CTH: CIS + DOC/PAC/PMX/WIN lub CRB + nab-PAC/PAC/PMX (u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie EGFR-TKI w I linii), inny EGFR-TKI (u chorych z progresją po zastosowaniu EGFR-TKI w I linii, którzy jednak pierwotnie uzyskali na niego odpowiedź) <p>EGFR-/nieznany:</p> <ul style="list-style-type: none"> CTH: DOC lub PMX* EGFR-TKI: erlotynib, gefitynib 	<p>Ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> cetuksymab
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP [62]	<p>EGFR+:</p> <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI: erlotyn b, gefitynib, afatynib (u chorych, u których mutację genu EGFR potwierdzono przed rozpoczęciem CTH w I linii), CTH, w tym CTH podtrzymująca (u chorych, u których mutację genu EGFR potwierdzono po rozpoczęciu stosowania CTH w I linii; zaleca się kontynuację leczenia CTH lub przerwanie terapii i włączenie EGFR-TKI) <p>EGFR-/nieznany:</p> <ul style="list-style-type: none"> P-CTH: CIS + DOC/ETO/GEM/PAC/PMX lub CRB + nab-PAC/PAC/DOC/PMX/ETO/GEM, CTH bez udziału pochodnych platyny: GEM + DOC, GEM + WIN, CTH: nab-PAC, DOC, GEM, PAC, PMX bewacyzumab + CRB + PAC/PMX* lub bewacyzumab + CIS + PMX* 	<p>T790M+:</p> <ul style="list-style-type: none"> ozymertynib (u chorych z progresją po zastosowaniu EGFR-TKI w I linii, w tym u chorych z przerzutami NDRP do mózgu) <p>EGFR+:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia systemowa stosowana w I linii leczenia (np. P-CTH), kontynuacja stosowania EGFR-TKI +/- terapia miejscowa, afatynib + cetuksymab (u chorych z progresją po zastosowaniu EGFR-TKI oraz CTH w I linii) <p>EGFR-/nieznany:</p> <ul style="list-style-type: none"> CTH: DOC, GEM lub PMX* bewacyzumab*, bewacyzumab + PMX (jeśli w I linii bewacyzumab + CIS/CRB + PMX), niwolumab, pembrolizumab (jeżeli PD-L1 $\geq 1\%$) ramucyrumab + DOC 	<p>Ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> bewacyzumab (u chorych z płaskonabłonkowym NDRP), EGFR-TKI w skojarzeniu z CTH, CIS/CRB + WIN

Towarzystwo/ organizacja	Dokument	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
		I linia leczenia	II linia leczenia	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2014)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP [63]	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI: erlotyn b, gefitynib, afatynib EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> P-CTH: CIS + DOC/PAC/WIN/GEM/PMX* lub CRB + DOC/GEM/PAC/WIN 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> CTH: DOC lub PMX* EGFR-TKI: erlotynib 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI w skojarzeniu z inną systemową terapią przeciwnowotworową
Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT 2013)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w IV stopniu zaawansowania [64]	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI: gefitynib EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> P-CTH, dwulekowa CTH bez udziału pochodnych platyny, CTH: PMX*, WIN, GEM, PAC, DOC 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> P-CTH, CTH: WIN, GEM, DOC, PAC, PMX, podtrzymujące leczenie PMX EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> CTH: DOC EGFR-TKI: erlotynib (u chorych z płaskonabłonkowym NDRP), terapia jednolekowa z użyciem leku niestosowanego w I linii 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> trójlekowa CTH
Cancer Care Ontario (CCO 2016)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w zaawansowanym NDRP [65]	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI: erlotyn b, gefitynib, afatynib EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> P-CTH: CIS + DOC/PAC/PMX*/WIN/GEM lub CRB + nab-PAC/PAC/PMX*/DOC/GEM, dwulekowa CTH bez pochodnych platyny, jednolekowa CTH, bewacyzumab + CRB + PAC*, terapia paliatywna 	T790M+: <ul style="list-style-type: none"> ozymertynib (u chorych z progresją po EGFR-TKI w I linii) EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI III generacji (u chorych z progresją po EGFR-TKI w I linii), P-CTH: CIS + DOC/PAC/PMX*/WIN/GEM lub CRB + nab-PAC/PAC/PMX*/DOC/GEM (u chorych z progresją po EGFR-TKI w I linii) EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> niwolumab, pembrolizumab (jeżeli PD-L1 $\geq 1\%$) 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> afatyn b w II linii leczenia u pacjentów z progresją po EGFR-TKI w I linii Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> bewacyzumab + CRB + PMX*
The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC 2016)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP z obecnością mutacji EGFR [66]	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI: erlotyn b, gefitynib, afatynib 	T790M+: <ul style="list-style-type: none"> EGFR-TKI III generacji (ozymertynib, badania kliniczne) u chorych z progresją po EGFR-TKI I/II generacji w I linii leczenia EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> P-CTH 	x

Towarzystwo/ organizacja	Dokument	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
		I linia leczenia	II linia leczenia	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2007–2016)	Dokumenty wydane przez NICE o oznaczeniach: CG121 [67], TA124 [68], TA148 [69], A181 [70], TA192 [71], TA258 [72], TA310 [73], TA347 [74], TA362 [75], TA374 [76], TA403 [77], TA411 [78], TA416 [79], GID-TA10010 [80]	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: erlotyn b, gefitynib, afatynib EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: CIS + PMX 	T790M+: <ul style="list-style-type: none"> • ozymertynib (u chorych z progresją po zastosowaniu EGFR-TKI w I linii) EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • erlotynib lub afatyn b (jeżeli nie stosowano EGFR-TKI w I linii) EGFR-/nieznany: <ul style="list-style-type: none"> • jednolekowa CTH: DOC, • EGFR-TKI: erlotynib (u pacjentów z nieznanym statusem EGFR), • nintedanib + DOC • pembrolizumab (po niepowodzeniu P-CTH, a w przypadku obecności EGFR/ALK także leków celowanych na te mutacje/rearanżacje) 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • gefitynib (u chorych z progresją po zastosowaniu CTH), • necytumumab Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • PMX (u chorych w II linii leczenia po niepowodzeniu CTH), • bewacyzumab (w skojarzeniu z P-CTH w I linii leczenia), • CRB + nab-PAC, • ramucyrumab + DOC (u chorych z progresją po P-CTH)

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie ujęto informacji odnośnie do leczenia chorych z rearanżacją ALK lub ROS1.

* Stosowanie u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP.

a) Wymieniono erlotynib, później w opisie mowa ogólnie o EGFR-TK

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Status rejestracyjny w Unii Europejskiej i w Polsce

Poniżej zestawiono status rejestracyjny terapii zalecanych w ramach przedstawionych powyżej wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 3) w leczeniu zaawansowanego NDRP (Tabela 13). Wszystkie z terapii zalecanych przez wytyczne są zarejestrowane do stosowania w Polsce, a większość z nich została zarejestrowana w procedurze centralnej przez EMA.

Tabela 13.
Status rejestracyjny leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu NDRP

Substancja	Produkt leczniczy ^a	Data pierwszej rejestracji (UE/Polska)	Wskazanie rejestracyjne obejmujące NDRP
Afatynib	Giotrif	25.09.2013 (UE) [81]	<p>Produkt leczniczy GIOTRIF, stosowany w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR; • z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związku platyny. [81]
Erlotynib	Tarceva	19.09.2005 (UE) [82]	<p>Produkt Tarceva jest wskazany w leczeniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR. • w terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu. • w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. <p>Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR 1)</p>
Gefitynib	Iressa	24.06.2009 (UE) [83]	Produkt IRESSA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK [83]
Necytumumab	Portrazza	15.02.2016 (UE) [84]	Portrazza w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną wskazana jest w leczeniu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wykazującego ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w tym wskazaniu. [84]
Bewacyzumab	Avastin	12.01.2005 (UE) [85]	<p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)</p>
Cetuksymab	Erbitux	29.06.2004 (UE) [86]	Brak wskazania w NDRP (ChPL)

Substancja	Produkt leczniczy ^a	Data pierwszej rejestracji (UE/Polska)	Wskazanie rejestracyjne obejmujące NDRP
Ramucyrumab	Cyramza	19.12.2014 (UE) [87]	Produkt leczniczy Cyramza w skojarzeniu z docetakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których stwierdzono progresję choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [87]
Nintedanib	Vargatef	21.11.2014 (UE) [88]	Produkt Vargatef jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczołakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu. [88]
Niwolumab	Opdivo	19.06.2015 (UE) [89]	Produkt Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. [89]
Pembrolizumab	Keytruda	17.07.2015 (UE) [90]	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PDL1 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. [90]
Cisplatyna	Cisplatin Teva, Cisplatin Caduceus, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Kabi, Cisplatin Strides, Cisplatinum Accord	30.07.2009 (Cisplatin Teva, UE) [91]	Cisplatyna jest przeznaczona do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca [91]
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe, Carbomedac, Carboplatin Accord Carboplatin Actavis, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Kabi, Carboplatin Pfizer	27.10.1999 (Carboplatin-Ebewe, PL) [92]	Brak wskazania w NDRP (ChPL)
Docetaksel	Taxotere, Camitotic, Docetaxel Accord, Docetaxel AqVida, Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Egis, Docetaxel Hospira UK Limited, Docetaxel Kabi, Docetaxel Lek, Docetaxel Polpharma, Docetaxel Seacross, Docetaxel Strides, Docetaxel Teva, Docetaxel Wiinthrop, Tolnexa, Qvidadotax	27.11.1995 (Taxotere, PL) [93]	Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. 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 [93]
Etopozyd	Etoposid Actavis, Etoposid Ebewe, Etoposide Kabi, Etopozyd Accord	18.06.2013 (Etoposid Actavis, EU) [94]	Brak wskazania w NDRP (ChPL)

Substancja	Produkt leczniczy ^a	Data pierwszej rejestracji (UE/Polska)	Wskazanie rejestracyjne obejmujące NDRP
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabine Accord, Gemcitabinum Accord, Gemcitabinum Actavis, Gemcitabine CSC, Gemcitabine Fair-Med. Healthcare, Gemcitabine Hospira, Gemcitabine Kabi, Gemcitabine medac, Gemcitabine Mylan, Gemcitabine Polpharma, Gemcitabine Strides, Symtabin	1.04.2010 (Gemcit, EU) [95]	Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii. [95]
Paklitaksel	Paclitaxel Hospira, Paclitaxel Kabi, Abraxane, Paclimedac, Paclitaxel Dr. Schlichtiger, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Paclitaxelum TEVA, Sindaxel	31.03.2005 (Paclitaxel Hospira, EU) [96]	Paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną, jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii [96]
Pemetreksed	Alimta, Pemetrexed Adamed, Ciambra, Pemetrexed Lilly, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Hospira	20.09.2004 (Alimta, EU) [97]	<p>Pemetreksed wskazany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z cisplatyną jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, • w monoterapii do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu CTH opartej na pochodnych platyny, • w monoterapii do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorayne	17.07.2002 (EU)	Winorelbina jest wskazana w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (3 lub 4. stadium),

a) Jeżeli lek jest zarejestrowany na terenie UE/Polski, to w kolumnie ujęto preparaty dostępne na terenie UE/Polski.

4.2. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Finansowanie leczenia zaawansowanego NDRP odbywa się w ramach mechanizmów ujętych w obwieszczeniu 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:

- programów lekowych B.6 oraz B.63,
- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia). [35]

Aktualnie w Polsce pacjenci, u których stwierdzono obecność mutacji w genie EGFR mogą być leczeni EGFR-TKI w I lub II linii, w zależności od tego kiedy obecność mutacji została stwierdzona – przed rozpoczęciem leczenia systemowego (erlotynibem, afatynibem, gefitynibem) lub po niepowodzeniu standardowej chemioterapii zawierającej związek platyny (erlotynibem lub gefitynibem). W ramach programu lekowego finansowane jest także leczenie schematem PMX + CIS u chorych w I linii leczenia, a także pemetreksedem w monoterapii u chorych po niepowodzeniu dwulekowej chemioterapii zawierającej związek platyny. [35]

W ramach standardowej chemioterapii refundowane w Polsce są schematy leczenia zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej (np. PMX+CIS, WIN + CIS, GEM + CIS lub PAC + CRB). Obecnie w Polsce nie refunduje się innych terapii NDRP zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej: ozymertynibu, bewacyzumabu, ramucyrumabu, nintedanibu, cetyksymabu, niwolumabu oraz pembrolizumabu. [35]

Wszystkie leki ujęte w katalogu chemioterapii oraz w programach lekowych B.6 i B.63 są dostępne dla pacjenta bezpłatnie. [35]

Program lekowy B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” [35]

W ramach programu stosowane są substancje lecznicze pemetreksed, EGFR-TKI: erlotynib i gefitynib oraz kryzotynib (inhibitor kinazy ALK). Ze względu na zakres niniejszej analizy, populacja docelowa nie obejmuje chorych z obecnością rearanżacji ALK, dlatego nie przedstawiono opisu programu lekowego z wykorzystaniem kryzotynibu.

I linia leczenia

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej pemetreksed w I linii leczenia kwalifikowani są dorośli pacjenci, u których występuje NDRP o histologii gruczolakoraka, wielkomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych, którego zaawansowanie oceniono na stopień IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) lub IV. W programie lekowym B.6. zastosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną zostało ograniczone do I linii leczenia, przy czym informacja

ta została podana wyłącznie w nagłówku (tytule) odpowiedniej sekcji, podczas gdy w kryteriach kwalifikacji nie sprecyzowano kwestii wcześniejszego leczenia. Wobec powyższej niejasności określenie „I linia” można interpretować na dwa sposoby – albo jako I linię leczenia dowolną terapią, albo jako I linię chemioterapii. W tym drugim przypadku zasadnym byłoby stosowanie schematu PMX + CIS/CBR po nieskuteczności EGFR-TKI. [35] Możliwość stosowania PMX + CIS/CBR po nieskuteczności EGFR-TKI potwierdzają wyniki ankiety przeprowadzonej wśród specjalistów. [35]

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej erlotynib lub gefitynib w I linii leczenia kwalifikowani są uprzednio nieleczeni farmakologicznie z powodu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP dorośli pacjenci z histologicznym lub cytologicznym rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified*, NOS). Istotnym kryterium włączenia do programu lekowego z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu jest potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR. Kwalifikacja do programu obejmuje zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV). [35]

II linia leczenia

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej pemetreksed w II linii leczenia kwalifikowani są dorośli pacjenci z progresją po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia, u których występuje NDRP o histologii gruczolakoraka, wielkomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych, którego zaawansowanie oceniono na stopień IIIB (z wyjątkiem przypadków w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV. Kolejne kryteria kwalifikacyjne obejmują:

- potwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej chemioterapii (czas trwania odpowiedzi lub stabilizacji przynajmniej 3 mies.),
- wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny). [35]

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej erlotynib lub gefitynib w II linii leczenia kwalifikowani są dorośli pacjenci z histologicznym lub cytologicznym rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified*, NOS). Niezbędnym warunkiem włączenia do programu lekowego z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu jest potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR, progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia; a także wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia). [35]

Program lekowy B.63: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34) [35]

Do programu włączani są uprzednio nieleczeni farmakologicznie dorośli pacjenci z histologicznym rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub wielokomórkowego lub NDRP bez ustalonego podtypu. Niezależnie od występującego typu histologicznego, do programu kwalifikowani są pacjenci w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania nowotworu. Ważnym kryterium włączenia do programu jest obecność u takich pacjentów mutacji aktywującej w genie EGFR. [35]

Leki refundowane we wskazaniu NDRP w ramach katalogu chemioterapii [35]

Poniżej (Tabela 14) znajduje się zestawienie leków refundowanych w katalogu chemioterapii 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. [35]

Tabela 14.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii (zał. C obwieszczenia) we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [35]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. dost.	Odpłatność
Cisplatyna	Cisplatin Teva	Lz	Bezpłatnie
	Cisplatin-Ebewe	Rp/Rpz*	Bezpłatnie
	Cisplatinum Accord	Rp	Bezpłatnie
Cyklofosfamid	Endoxan	Lz/Rp**	Bezpłatnie
Docetaksel	Camitotic, Docetaxel-Ebewe	Rp	Bezpłatnie
	Docetaxel Accord	Rpz	Bezpłatnie
Doksorubicyna	Doxorubicin medac, Doxorubicin-Ebewe,	Rp	Bezpłatnie
	Adr blastina, Doxorubicinum Accord	Lz	Bezpłatnie
Epirubicyna	Epimedac, Epirubicin Ebewe, Episindan,	Rp	Bezpłatnie
	Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	Lz	Bezpłatnie
Etopozyd	Etoposid Ebewe	Rp	Bezpłatnie
	Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	Lz	Bezpłatnie
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabine Accord, Gemcitabine Actavis, Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	Bezpłatnie
Izofosfamid	Holoxan	Lz	Bezpłatnie
Irynotekan	Irinotecan Fresenius	Rp	Bezpłatnie
	Campto, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe	Lz	Bezpłatnie
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe	Rp	Bezpłatnie
	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	Bezpłatnie
Lanreotyd	Somatuline Autogel	Rp	Bezpłatnie
Metotreksan	Trexan, Ebetrexat, Metotab,	Rp	Bezpłatnie

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. dost.	Odpłatność
	Methotrexat-Ebewe,	Lz	Bezpłatnie
Mitomycyna	Mitomycin C Kyova	Rp	Bezpłatnie
Oktreoitudum	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	Bezpłatnie
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe Paclitaxel Kabi	Rp	Bezpłatnie
	Paclitaxelum Accord, Sindaxel	Lz	Bezpłatnie
Topotekan	Hycamtin, Topotecan Hospira,	Rpz	Bezpłatnie
	Topotecan medac, Topotecanum Accord	Lz	Bezpłatnie
Winblastyna	Vinblastin Rychter	Lz	Bezpłatnie
Winkrystyna	Vincristin Rychter, Vincristine Teva	Rp	Bezpłatnie
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec	Rp	Bezpłatnie

Lz - stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

*Dawka 0,5 mg/ml dostępna w kategorii Rp, dawka 1 mg/ml dostępna w kategorii Rpz,

**Dawka 200 mg i 1000 mg dostępna w kategorii Lz, dawka 50 mg dostępna w kategorii Rp.

4.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji w genie EGFR, w tym mutacji T790M w genie EGFR. Rekomendacje te zostały odnalezione w wyniku przeszukania stron agencji HTA, które działają na terenie Polski (AOTMiT), jak i innych krajów, tj. Wielkiej Brytanii (NICE, SMC/NHS Scotland), Francji (HAS), Niemiec (IQWiG) Australii (PBAC), oraz Kanady (pCODR, CADTH). Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Ozymertynib

Brytyjska agencja NICE wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ozymertynibu (finansowanie poprzez Fundusz do Walki z Rakiem; ang. *Cancer Drugs Fund*) w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, u pacjentów ze stwierdzoną mutacją T790M w genie kodującym receptory EGFR, po progresji po zastosowaniu EGFR-TKI w ramach I linii leczenia. [79]. Pozytywnie do refundacji ozymertynibu u pacjentów z mutacją T790M odniosła się również francuska agencja HAS, która nie podała konkretnej linii leczenia, ale w swych analizach opierała się na dowodach naukowych dotyczących populacji mieszanej pacjentów w I linii leczenia (z mutacją T790M wykrywaną *de novo*) oraz w populacji pacjentów w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem EGFR-TKI. [98] Proces związany z oceną ozymertynibu jest aktualnie prowadzony przez agencje SMC i CADTH. [99, 100] Z kolei agencja IQWiG wydała w czerwcu 2016 roku ocenę negatywną („added benefit not proven”), jednakże należy wspomnieć, że powodem niniejszej oceny był fakt, iż podmiot odpowiedzialny za lek złożył wniosek o refundację zaraz po rejestracji ozymertynibu (marzec 2016), który oparto na bardzo wczesnych danych z badań AURAex i AURA2 tj. badań nieporównawczych. [101] Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku agencji NICE –

pierwsza, wstępna ocena leku oparta jedynie o wyniki z badania AURA2 była negatywna [102], natomiast finalna ocena oparta o badanie RCT AURA3 w którym wykazano przewagę OZM nad P-CTH była pozytywna. [79]

Pemetreksed

Pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w I linii jak i w monoterapii w II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z wyjątkiem przeważającego typu płaskonabłonkowego wydały agencje AOTMiT, SMC i HAS. [103–107]. Pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w I linii wydała NICE. [70] Brytyjska agencja negatywnie odniosła się do refundacji pemetreksedu w monoterapii w II linii leczenia co uargumentowała brakiem efektywności kosztowej w porównaniu z technologiami alternatywnymi. [68]

Tabela 15.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	AOTMiT	NICE	SMC/NHS Scotland	HAS	CADTH	PBAC	IQWiG
Ozymertynib	BR	PR [79]	W toku [99]	PR [98] ^a	W toku [100]	BR	NR [101]
Pemetreksed*	PR [105, 106]	PR/NR ^b [68, 70]	PR [103, 104]	PR [107]	BR	BR	BR

*Wszystkie rekomendacje dotyczą NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej.

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji.

a) Rekomendacja na podstawie wyników uzyskiwanych w populacji pacjentów leczonej w I linii (z mutacją T790M *de novo*) oraz w populacji pacjentów z mutacją T790M po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy EGFR. Sama rekomendacja nie konkretyzuje linii leczenia. [98]

b) Pozytywna rekomendacja w leczeniu I linii (skojarzenie z cisplatyną), negatywna rekomendacja w leczeniu II linii (monoterapia). [68, 70]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW

Poniżej przedstawiono charakterystykę ozymertynibu oraz charakterystyki składowych schematów najczęściej stosowanych w ramach standardowej chemioterapii zalecanej przez wytyczne praktyki klinicznej (Rozdz. 3), refundowane w Polsce (Rozdz. 4.2), które określono na podstawie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce (Rozdz. 5):

- chemioterapia zawierająca związki platyny (P-CTH) – cisplatinę lub karboplatinę – w skojarzeniu z pemetreksedem, winorelbina, gemcytabiną lub paklitakselem.

6.1. Ozymertynib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE35. [38]

Mechanizm działania

Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI). Jest on nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptors*, EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) lub mutacją T790M warunkującą oporność na TKI. Ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M (pozorne IC₅₀s od 6 nM do 54 nM wobec ufosforylowanego EGFR). [38]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy Tagrisso® występuje w postaci tabletek powlekanych w dawce 40 mg lub 80 mg ozymertynibu w postaci mezylanu. [38]

Tabletki Tagrisso® 40 mg to beżowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 9 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „40” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie. [38]

Tabletki Tagrisso® 80 mg to beżowe, owalne, dwuwypukłe tabletki, o wymiarach 7,25 x 14,5 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „80” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie. [38]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*). [38]

Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) przyjmuje się doustnie, tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą (nie należy jej kruszyć, dzielić ani żuć). Lek może być przyjmowany bez związku z przyjmowaniem posiłków, codziennie o tej samej porze. [38]

Zalecana dawka leku wynosi 80 mg ozymertynibu przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) należy przyjąć tę dawkę, z wyjątkiem sytuacji, gdy planowy czas przyjęcia kolejnej dawki przypada w okresie do 12 godzin od czasu zauważenia opuszczenia dawki. [38]

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku. W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę. [38]

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Tagrisso® jest nadwrażliwość na substancję czynną leku (ozymertynib) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, jak również jednoczesne stosowanie ziele dziurawca. [38]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 17.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją T790M genu EGFR (w dawce 80 mg raz na dobę) [38]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Biegunka, wysypka ^a , suchość skóry ^b , zanokcica, świąd, zmniejszenie liczby płytek krwi ^c , zmniejszenie liczby leukocytów ^c , zmniejszenie neutrofilów ^c ;	Śródmiąższowa choroba płuc ^d , zapalenie jamy ustnej;

a) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych odnoszących się do zdarzeń niepożądanych o charakterze wysypki: wysypka; wysypka uogólniona; wysypka plamista; wysypka plamisto-grudkowa; wysypka plamisto-pęcherzykowa; wysypka odropodobna; wysypka pęcherzowa; wysypka pęcherzykowa; trądzik krostkowy; wysypka krostkowa; zapalenie mieszków włosowych; zapalenie mieszków włosowych powieki; trądzik; trądzikopodobne zapalenie skóry; a także wykwity polekowe.

b) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: sucha skóra, pęknięcia skóry, suchość skóry, wyprysk skóry.

c) Odpowiada występowaniu odchyłań od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

d) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Tagrisso® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego dnia 2 lutego 2016 roku. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania tego produktu leczniczego. [38] EMA oczekiwała dalszych dowodów w postaci wyników badania RCT III fazy AURA3, które już jest opublikowane i potwierdziło stwierdzoną wcześniej skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu.

Produkt leczniczy Tagrisso® z powodu wysokich niezaspokojonych potrzeb leczenia pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR, a także ze względu na bardzo obiecujące wyniki efektywności został zarejestrowany w UE i w USA w rekordowo krótkim czasie – jest to lek zarejestrowany najszybciej w historii, gdzie od momentu pierwszego podania pacjentowi w ramach badania klinicznego do momentu rejestracji leku minęły niecałe trzy lata. Co więcej, Tagrisso® jest pierwszym lekiem zarejestrowanym przez EMA w ramach procedury przyspieszonej. Ponadto produkt leczniczy Tagrisso® uzyskał nadany przez FDA status leku sierociego, terapii przełomowej a także był oceniany w ramach procedury przyspieszonej i priorytetowej. [40]

Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Tagrisso® nie jest ujęty w wykazie leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem 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. [35]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Produkt leczniczy zawierający ozymertynib: Tagrisso®, wytwarzany przez Lonza AG (wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii: AstraZeneca AB). [38]

6.2. Dwulekowa chemioterapia zawierająca związki platyny

6.2.1.1. Cisplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01. [91, 109–112]

Mechanizm działania

Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki [*cis*-diaminadichloroplatyna (II)]. Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA.

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzna fazowo dla cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozyiny. [91, 109–112]

Postać farmaceutyczna

Produkt Cisplatin Teva: przezroczysty, jasnożółty roztwór, pozbawiony widocznych cząstek – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Cisplatin Teva 0,5 mg/ml zawiera 0,5 mg/ml cisplatyny: 1 fiolka z 20 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji [91]

Produkt Cisplatin Caduceus: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Cisplatin Caduceus, 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny (*Cisplatinum*):

- 1 fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 10 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 50 mg cisplatyny. [109]

Produkt Cisplatin Kabi: przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Cisplatin Kabi 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny.

- 1 fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 10 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 20 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 50 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 100 ml koncentratu zawiera 100 mg cisplatyny. [111]

Produkt Cisplatin-Ebewe: przezroczysty, bezbarwny roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Cisplatin-Ebewe 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny (*Cisplatinum*).

- 1 fiolka z 10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.[110]

Produkt Cisplatinum Accord: przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór, w fiolce z oranżowego szkła (typu I), zasadniczo wolny od cząstek stałych – koncentrat do sporządzania

roztworu do infuzji. Cisplatinum Accord 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny.

- 1 fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 10 mg cis platyny,
- 1 fiolka z 25 ml koncentratu zawiera 25 mg cis platyny,
- 1 fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 50 mg cis platyny,
- 1 fiolka z 100 ml koncentratu zawiera 100 mg cis platyny. [112]

Wskazania do stosowania

Cisplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi,
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc,
- w skojarzeniu z CTH/RTH w leczeniu raka szyjki macicy. [91, 109–112]

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. [91, 109–112]

Dawkowanie i sposób podania

Dorośli i dzieci

Dawka cisplatyny uzależniona jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik CTH skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych jak i dzieci.

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni,
- 15 do 20 mg/m²/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w CTH skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć. Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin. Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne, aby utrzymać właściwą diurezę podczas podawania cisplatyny i po jego zakończeniu. W tym celu należy podać we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów

- chlorek sodu 0,9%;
- mieszanina chlorku sodu 0,9% i roztworu glukozy 5% (1:1).

Nawodnienie przed rozpoczęciem podawania cisplatyny:

- wlew dożylny 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr.

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny:

- wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin.

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Diurezę wymuszoną można osiągnąć podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu. [91, 109–112]

Przeciwwskazania

Cisplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z obecnymi w wywiadzie reakcjami alergicznymi/nadwrażliwością na lek lub inne związki zawierające platynę, bądź którykolwiek inny składnik produktu leczniczego,
- u pacjentów z mielosupresją, z neuropatią wywołaną stosowaniem cisplatyny,
- u pacjentów odwodnionych (istnieje konieczność nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku w celu uniknięcia poważnych zaburzeń czynności nerek),
- u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek/niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min.),
- u pacjentów z zaburzeniami słuchu wynikającymi z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności (szczególnie ototoksyczności) produktu leczniczego,
- u pacjentek karmiących piersią,
- u pacjentów jednocześnie stosujących żywe szczepionki, w tym szczepionkę przeciw żółtej gorączce,
- u pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę (stosowana profilaktycznie),

- u pacjentów, u których występowały zaburzenia związane z nefrotoksycnością, neurotoksycnością i ototoksycnością, ponieważ mogą się one kumulować. [91, 109–112]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 18.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [91, 109–112]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Niewydolność szp ku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, hiponatremia, ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek ^a , zaburzenia czynności kanalików nerkowych, zaburzenia słuchu (może być nieodwracalne i czasami jednostronne), ototoksycność (szum w uszach i/lub osłabienie słuchu, zwłaszcza w zakresie wyższych częstotliwości (4000 do 8000 Hz), upośledzenie słuchu w zakresie częstotliwości 250 do 2000 Hz (normalny zakres), jądłowstręt, nudności, wymioty i biegunka (od 1 do 4 godzin po podaniu cisplatyny), niewydolność nerek, łagodne przemijające zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek z martwicą kanalikową (mocznicza lub bezmocz), hiperurykemia (bezbobjawowa lub jako dna moczanowa), gorączka;	zakażenia ^b , posocznica, znaczny spadek liczby białych krwinek (poniżej $1,5 \times 10^9/l$), zmniejszenie liczby płytek krwi (całkowita liczba poniżej $50 \times 10^9/l$), niedokrwistość (zmniejszenie o ponad 2 g hemoglobiny), neurotoksycność (neuropatia obwodowa najczęściej dwustronna i czuciowa, objaw Lhermitte'a, neuropatia autonomiczna, mielopatia rdzenia kręgowego, utrata smaku, ograniczone odczuwanie dotyku, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego z ograniczoną ostrością widzenia i zaburzeniami czynności mózgu takimi jak: splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenie), głuchota i toksycność przedsionkowa w połączeniu z zawrotami głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego), zaburzenia rytmu/czynności serca (arytmia, bradykardia, tachykardia, inne zmiany w EKG np. zmiany w odcinku ST, oznaki niedokrwienia mięśnia sercowego, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi), zapalenie żyły w okolicy miejsca wstrzyknięcia po dożylnym podaniu leku, duszność, zapalenie płuc i niewydolność oddechowa, przemijające zaburzenia czynności wątroby z podwyższoną aktywnością aminotransferaz oraz stężeniem bilirubiny we krwi, rumień i owrzodzenie skóry w okolicy wstrzyknięcia po podaniu dożylnym, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia ^c , miejscowy obrzęk i ból;

a) Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN) oraz kreatyniny, kwasu moczowego w osoczu i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny sklasyfikowano wspólnie jako upośledzenie czynności/niewydolność nerek.

b) U niektórych pacjentów powikłania infekcyjne mogą być przyczyną zgonu.

c) Miejscowa toksycność wobec tkanek miękkich, w tym zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie i martwica (często), ból (często), obrzęk (często) oraz rumień (często) będące wynikiem wynaczynienia.

Status rejestracyjny

Cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatin Teva) otrzymał w dniu 30 lipca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 21 grudnia 2010 roku. [91]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem 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., cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.11. [35]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 19.
Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce [113]

Preparat	Wytwórca
Cisplatin Caduceus	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Cisplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Cisplatin Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc
Cisplatin Strides	Strides Arcolab Polska Sp. z o.o.
Cisplatin Teva	TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company Teva Operations Poland Sp. z o.o. Pharmachemie B.V.
Cisplatinum Accord	Astron Healthcare Limited

6.2.1.2. Karboplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02. [92, 114–116]

Mechanizm działania

Karboplatyna jest nieorganicznym kompleksem metalu ciężkiego, zawierającym centralny atom platyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny drugiej generacji, o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej. Karboplatyna posiada podobne właściwości biochemiczne do cisplatyny, polegające głównie na indukcji wytwarzania wiązań krzyżowych między obydwojoma niciami DNA, które modyfikują strukturę i zaburzają syntezę DNA. [114]

Postać farmaceutyczna

Produkt Carboplatin Pfizer: przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór do wskrzykiwań. Carboplatin Pfizer 10 mg/ml zawiera 1 ml roztworu zawierającego 10 mg karboplatyny (*Carboplatinum*):

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny. [114]

Produkt Carboplatin Accord: przezroczysty, bezbarwny do lekko jasnożółtego roztwór, wolny od cząstek stałych – koncentrat do sporządzania roztworu do wskrzykiwań. Carboplatin Accordr 10 mg/ml zawiera 1 ml roztworu zawierającego 10 mg karboplatyny:

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,

- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml r-ru zawiera 600 mg karboplatyny. [115]

Produkt Carboplatin-Ebewe: przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do wskrzykiwań. Carboplatin-Ebewe 10 mg/ml zawiera 1 ml roztworu zawierającego 10 mg karboplatyny (*Carboplatinum*):

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny. [92]

Produkt Carboplatin Kabi: przezroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od cząstek stałych – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Carboplatin Kabi 10 mg/ml zawiera 1 ml roztworu zawierającego 10 mg karboplatyny:

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml r-ru zawiera 600 mg karboplatyny. [116]

Wskazania do stosowania

Karboplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cis platynę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne),
- drobnokomórkowego raka płuca. [92, 114–116]

Dawkowanie i sposób podania

Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi. [114]

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m² pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilii nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³. [114, 115]

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25%.

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatyną.

Do przygotowania lub podawania karboplatyny nie należy używać igieł oraz zestawów do wlewów dożylnych zawierających części z aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z karboplatyną. Aluminium reaguje z karboplatyną powodując strącanie osadu i (lub) utratę mocy produktu.

Należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących niebezpiecznych substancji podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny. Produkt może być przygotowany do podania jedynie przez przeszkolony personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę ochronną i strój ochronny.

Karboplatynę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do krótkotrwałego wlewu dożylnego o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml.

Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na to, że karboplatyna jest wydalana przez nerki i ma działanie nefrotoksyczne, optymalne dawkowanie powinno być ustalone na podstawie częstych kontroli parametrów hematologicznych i parametrów czynności nerek. Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczane według wzoru Calverta.

Brak jest dostatecznej ilości danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensem kreatyniny o wartości 15 ml/min lub mniejszym, aby zalecić leczenie.

Wszystkie powyżej wymienione zalecenia dawkowania dotyczą początkowego kursu leczenia. Dawkowanie w kolejnych kursach leczenia należy dostosować do tolerancji pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

Zaburzenia czynności szpiku

W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. W przypadku pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna, należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego.

Leczenie skojarzone

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu pacjenta zarówno podczas pierwszego kursu leczenia, jak i w kolejnych kursach.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak dostatecznej ilości danych nie jest możliwe ustalenie dawkowania u dzieci i młodzieży. [92, 114–116]

Przeciwwskazania

Karboplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz inne związki zawierające platynę,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 20 ml/min.),
- pacjentów z ciężką mielosupresją,
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u pacjentów z krwawiącymi guzami,
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią. [92, 114–116]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 20.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny w monoterapii, informacje z baz danych oraz doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu [114]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, subkliniczny spadek ostrości słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000–8000 Hz), wymioty, nudności, ból i skurcze brzucha, ból, zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki testu czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu we krwi;	zakażenia ^a , krwotoki ^a , nadwrażliwość, reakcje rzekomoanafilaktyczne, neuropatia obwodowa, parestezja, zmniejszenie odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku, ototoksyczność (szum w uszach, utrata słuchu), zaburzenia sercowo-naczyniowe ^a , zaburzenia oddechowate, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli, biegunka, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przetyku, zaburzenia czynności wątroby, łysienie, zaburzenia skóry, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni i stawów, zaburzenia układu moczowo-płciowego, astenia, gorączka, dreszcze, zwiększenie stężenia bilirubiny, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi;

a) Prowadzące do zgonu w $< 1\%$ przypadków. Zdarzenia sercowo-naczyniowe prowadzące do zgonu w $< 1\%$ przypadków obejmują połączone przypadki niewydolności serca, zatorów i udarów mózgu.

Status rejestracyjny

Karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe) otrzymał w dniu 28 października 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 3 lutego oraz 21 listopada 2005 roku. [92]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem 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., karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6. [35]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 21.
Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce [113]

Preparat	Wytwórca
Carbomedac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH
Carboplatin Accord	Astron Healthcare Limited
Carboplatin Actavis	S.C. Sindan-Pharma S.R.L. Actavis Italy S.p.A.- Nerviano Plant
Carboplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Carboplatin Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Carboplatin Pfizer	Pfizer Service Company BVBA

6.2.1.3. Gemcytabina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L 01 BC 05. [95, 117]

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydomowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP),

wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). [95, 117]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie od około 6,0 do 7,5 i osmolalności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu. [117]

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Proszek barwy białej lub zbliżonej do białej.[95]

Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. [95, 117]

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. [95, 117]

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii. [95, 117]

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu. [95, 117]

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania. [95, 117]

Dawkowanie i sposób podania

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od

indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. [95, 117]

Terapia skojarzona: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatinę w dawce 75 do 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie. [95, 117]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie.
- karmienie piersią. [95, 117]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 22.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [95, 117]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, duszność (zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca, bez konieczności leczenia), wymioty, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej, wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem, łysienie, krwimocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia (zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem), obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia)	gorączka neutropeniczna, brak łaknienia, ból głowy, bezsenność, senność, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie, zwiększenie stężenia bilirubiny, świąd, potliwość, ból pleców, ból mięśni, gorączka, osłabienie, dreszcze

Status rejestracyjny

Gemcytabina (produkt leczniczy Gemcit) otrzymał w dniu 1 kwietnia 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. [95]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem 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., gemcytabina (produkty lecznicze Gemcit, Gemcitabinum Accord, Gemsol, Gemcitabine Actavis) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.28. [35]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 23.
Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce [113]

Preparat	Wytwórca
Gemcit	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH Fresenius Kabi Oncology PI
Gemcitabine Accord	Astron Healthcare Limited Cemelog BRS Ltd.
Gemcitabinum Accord	Astron Healthcare Limite
Gemcitabinum Actavis	Actavis Italy S.p.A.
Gemcitabine CSC	GP-PHARM S.A.
Gemcitabine Fair-Med. Healthcare	Thymoorgan GmbH Pharmazie & Co. KG
Gemcitabine Hospira	Hospira UK Limited
Gemcitabine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Gemcitabine medac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH
Gemcitabine Mylan	Mylan S.A.S. Cemelog Ltd
Gemcitabine Polpharma	Tecnimede - Sociedade Tecnico-Medicinal S.A Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Gemcitabine Strides	Agila Specialties Polska Sp. z o.o.
Symtabin	hameln rds a.s. Actavis Italy S.p.A. - Nerviano Plant SymPhar Sp. z o.o

6.2.1.4. Paklitaksel

Grupa farmakoterapeutyczna

Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy, kod ATC: L 01CD 01. [118]

Mechanizm działania

Paklitaksel jest nowym lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanej z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy. [118]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, lekko żółtawy roztwór. [118]

Wskazania do stosowania

Rak jajnika: w leczeniu pierwszego rzutu, paklitaksel jest wskazany w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii. [118]

W leczeniu drugiego rzutu, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami, w przypadkach, w których leczenie standardowe oparte na schematach zawierających platynę okazało się nieskuteczne. [118]

Rak piersi: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, u chorych po standardowej terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające produktem Paclitaxel Kabi powinno być rozpatrywane jako alternatywa do przedłużonej terapii AC. [118]

Paklitaksel jest wskazany w początkowym leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można stosować antracyklinę, albo w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2 - receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+, oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u których stosowanie antracyklin jest niewskazane. [118]

W monoterapii paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których leczenie antracykliną nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani standardowemu leczeniu antracykliną. [118]

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną, jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii. [118]

Mięsak Kaposi'ego u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): Paclitaxel Kabi jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposi'ego związanym z AIDS, u których wstępna terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna. Wskazanie to poparte jest ograniczonymi danymi na temat skuteczności. [118]

Dawkowanie i sposób podania

Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP): zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m² pc., z 3-tygodniowymi przerwami między cyklami leczenia. [118]

Przeciwwskazania

Paklitaksel jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w szczególności rycynooleinian makroglicerolu,
- u pacjentów z początkową liczbą neutrofilii $<1,5 \times 10^9/l$ ($<1 \times 10^9/l$ dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego),
- w okresie laktacji,
- u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia. [118]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 24.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [19]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
mielosupresja, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, objawy neurotoksyczności (głównie: neuropatia obwodowa), nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, zakażenie (głównie zakażenia układu moczowego i górnych dróg oddechowych), z notowanymi przypadkami zgonów, niedociśnienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia gorąca i wysypka)	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej AspAT (SGOT), znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, bradykardia, przemijające i łagodne zmiany w obrębie skóry i paznokci, odczyn w miejscu podania (włącznie z ograniczonym obrzękiem, bólem, rumieniem, stwardnieniem, sporadyczne wynaczynienia mogą powodować zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwicę skóry)

Status rejestracyjny

Paklitaksel (produkt leczniczy Paklitaxel Hospira) otrzymał w dniu 31 marca 2005 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 17 października 2011 roku. [96]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem 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, paklitaksel (produkty Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel) jest dostępny bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.47. [35]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 25.
Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce [113]

Preparat	Wytwórca
Abraxane	Celgene Europe Limited
Paclimedac	medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH Oncotec Pharma Produktion GmbH AqVida GmbH
Paclitaxel Dr. Schlichtiger	Lek Pharmaceuticals d.d. Salutas Pharma GmbH
Paclitaxel-Ebewe	Ebewe Arzneimittel Ges.m.b.H
Paclitaxel Hospira	Hospira UK limited
Paclitaxel Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Fresenius Kabi Oncology Plc.
Paclitaxelum Accord	Astron Healthcare Limited
Paclitaxelum TEVA	Pliva Lachema a.s, TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sindaxel	S. C Sindan-Pharma S.R.L., Actavis Italy S.p.A

6.2.1.5. Pemetreksed

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04. [97, 119–122]

Mechanizm działania

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek. Wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. [97, 119–122]

Postać farmaceutyczna

Produkt Alimta: liofilizowany proszek do sporządzania koncentratu, roztworu do infuzji, proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej. [97]

- ALIMTA 100 mg: każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).
- ALIMTA 500 mg: każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. [97]

Produkt Ciambra: liofilizowany proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, proszek o barwie od białej do prawie białej. [119]

- CIAMBRA 500 mg: każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. [119]

Produkt Pemetreksed Hospira: proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej. [120]

- Pemetrexed Hospira 100 mg: każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).
- Pemetrexed Hospira 500 mg: każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).
- Pemetrexed Hospira 1 000 mg: każda fiolka zawiera 1 000 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. [120]

Produkt Pemetreksed Lilly: liofilizowany proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej. [121]

- Pemetreksed Lilly 100 mg: każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).
- Pemetreksed Lilly 500 mg: każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. [121]

Produkt Pemetreksed Sandoz: liofilizowany proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, proszek o barwie od białej do białawej lub zielono-żółtej. [122]

- Pemetrexed Sandoz 100 mg: każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).
- Pemetrexed Sandoz 500 mg: każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).
- Pemetrexed Sandoz 1 000 mg: każda fiolka zawiera 1 000 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. [122]

Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej CTH pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetreksed wskazany jest:

- w skojarzeniu z cisplatyną jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa,
- w monoterapii do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu CTH opartej na pochodnych platyny,
- w monoterapii do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [97, 119–122]

Dawkowanie i sposób podania

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. [97, 119–122]

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z NDRP poddawanych wcześniej CTH zalecana dawka produktu Alimta wynosi 500 mg/m² pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. [97, 119–122]

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania pemetreksedu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, jak również okres karmienia piersią i jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce. [97, 119–122]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 26.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu pacjentów z NDRP [97, 119–122]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba neutrofilów/granulocytów, zmniejszona liczba leukocytów, zmniejszona liczba płytek krwi, nudności, wymioty, jadłowstręt, zaparcie, zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła, biegunka bez kolostomii, łysienie, zwiększenie stężenia kreatyniny, znużenie;	neuropatia nerwów czuciowych, zaburzenia smaku, niestrawność/zgaga, wysypka/łuszczenie skóry;

Status rejestracyjny

Pemetreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał w dniu 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku. [97]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem 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, pemetreksed (produkty lecznicze Alimta, Pemetreksed Adamed, Pemetreksed Accord, Pemetreksed Alvogen, Pemetreksed Sandoz) jest dostępny bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.49, jak również w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD–10 C34)”. [35]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 27.

Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce [113]

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

6.2.1.6. Winorelbina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące (alkaloidy *Vinca*). Kod ATC: L 01 CA 04. [123–125]

Mechanizm działania

Winorelbina jest lekiem cytostatycznym z rodziny alkaloidów barwinka różowatego. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się głównie z mikrotubulami mitotycznymi. Wpływ na mikrotubule aksonalne zaznacza się tylko przy dużych stężeniach. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż po zastosowaniu winkrystyny. Winorelbina hamuje podziały mitotyczne w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub podczas następnej mitozy. [125]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty roztwór, bezbarwny lub bladożółty. [124, 125]

Kapsułka miękka. (20 mg kapsułka miękka: jasnobrązowa z nadrukiem N20, 30 mg kapsułka miękka : różowa z nadrukiem N30 40 mg kapsułka miękka: brązowa z nadrukiem N40). [123]

Wskazania do stosowania

Winorelbina jest wskazana w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (3 lub 4. stadium),
- w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (stadium 4), gdy chemioterapia oparta na schematach zawierających antracykliny lub taksany okazała się nieskuteczna lub nie może być zastosowana. [124, 125]

Dawkowanie i sposób podania

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Lek podawany w formie infuzji dożylnych: W monoterapii zwykle podaje się dawkę 25-30 mg/m² pc., raz na tydzień. W chemioterapii wielolekowej schemat leczenia zależy od protokołu chemioterapii. Paklitaksel może być stosowany w zwykłej dawce (25-30 mg/m² pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co trzy tygodnie w 1. 5. dniu lub w 1. lub 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii. [125]

Lek podawany w formie kapsułek doustnych: W monoterapii trzy pierwsze podania zwykle w dawce 60 mg/m² powtarzane co tydzień; kolejne podania zalecane jest zwiększenie dawek do 80 mg/m² na tydzień, poza przypadkami, kiedy po pierwszych trzech podaniach liczba neutrofilów raz osiągnęła

wartość poniżej 500/mm³ lub więcej niż raz 500–1000/mm³. W terapii łączonej dawka 80 mg/m² formy doustnej odpowiada 30 mg/m² formy dożylniej, zaś 60 mg/m² formy doustnej odpowiada 25 mg/m² formy dożylniej. Przeliczenie to należy przyjąć jako podstawę do tworzenia mieszanych sposobów dawkowania obejmujących formę doustną jak i dożylną zwiększających komfort pacjenta. [123]

Przeciwwskazania

Winorelbina jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na winorelbina lub inne alkaloidy barwinka bądź którąkolwiek substancję pomocniczą,
- w przypadku liczby granulocytów obojętnochłonnych <1500/mm³ lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni),
- u pacjentów z chorobami mającymi wpływ na absorpcję leku,
- u pacjentów z chirurgiczną resekcją żołądka lub jelita cienkiego,
- w przypadku liczby płytek krwi <100 000/mm³,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, niezwiązaną z procesem nowotworowym,
- u pacjentów wymagających długoterminowej terapii tlenowej,
- u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy,
- w przypadku ciąży,
- w przypadku karmienia piersią należy przerwać podczas leczenia winorelbina,
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji,
- w przypadku jednoczesnego stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce. [123–125]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 28.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [123–125]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące głównie do neutropenii (ustępujące po 5 do 7 dniach; brak kumulacji w czasie), niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne (w tym utrata głębokich odruchów ścięgniastych; osłabienie kończyn dolnych w przypadku długotrwałej chemioterapii), zaburzenia neuromotoryczne, zaburzenia smaku, zawroty głowy, zapalenie jamy ustnej, nudności i wymioty, zaparcia (które rzadko przechodzą w porażenną niedrożność, biegunka, przemijające zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby bez objawów klinicznych, łysienie (zwykle lekkie)), reakcje w miejscu podania mogące obejmować rumień, piekący ból, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żyły	zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy), w stopniu łagodnym do umiarkowanego, zazwyczaj ustępujące po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, małopłytkowość (rzadko ma charakter ciężki), biegunka zwykle lekka do umiarkowanej, parestezja z objawami czuciowymi i ruchowymi ból stawów (w tym ból szczęki i ból mięśni), zwiększenie stężenia kreatyniny, osłabienie, uczucie zmęczenia*, ból o różnym umiejscowieniu, w tym ból w klatce piersiowej i ból w obrębie guza*, duszność, skurcz oskrzeli, bezsenność, zapalenie przełyku

*W przypadku produktu leczniczego Navelbine zdarzenie uznano za bardzo częste.

Status rejestracyjny

Winorelbina (produkt leczniczy Navelbine) otrzymał w dniu 17 lipca 2002 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 27 czerwca 2006 roku. [123]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem 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, winorelbina (produkty lecznicze Navelbine, Navirel, Neocitec) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.63. [35]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 29.
Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce [113]

Preparat	Wytwórca
Navelbine	Pierre Fabre Medicament Production Aquitaine Pharm International
Navirel	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH
Neocitec	Lek Pharmaceuticals d.d. Salutas Pharma GmbH Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Vinorayne	Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH, Hospira UK Limited

7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

Populację docelową niniejszej analizy stanowi grupa chorych, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu EGFR-TKI i u których stwierdzono po progresji mutację T790M w genie EGFR. Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wykazało, że dla populacji docelowej dostępne są wyniki jednego badania z randomizacją (AURA3) porównującego ozymertynib chemioterapią dwulekową zawierającą związki platyny (P-CTH): pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna (PMX + CIS/CRB). W świetle wytycznych praktyki klinicznej w grupie kontrolnej badania AURA3 zastosowano właściwy komparator, jednakże w warunkach polskich leczenie opiera się prawdopodobnie również na innych schematach P-CTH (ang. *platin-based chemotherapy* [REDACTED]).

W związku z powyższymi rozbieżnościami pomiędzy badaniem AURA3 a aktualną praktyką kliniczną w Polsce celem wstępnej analizy klinicznej było porównanie efektywności schematu PMX + CIS/CRB z innymi dwulekowymi schematami zawierającymi związki platyny WIN/GEM/PAC/DOC + CIS/CRB.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] istnieją badania kliniczne oraz oparte na nich przeglądy systematyczne oceniające różne schematy P-CTH w populacji ogólnej tj. bez względu na obecność mutacji. Biorąc pod uwagę, że wystąpienie mutacji genetycznych nie wpływa na skuteczność P-CTH, jako terapii niespecyficzej, można przyjąć, że wyniki porównania różnych schematów w populacji ogólnej można odnieść do subpopulacji z nieprawidłowościami molekularnymi, w tym z mutacją T790M w genie EGFR. Potwierdzają to wyniki badania IMPRESS, w ramach którego wykazano, że dwulekowa chemioterapia zawierająca pochodne platyny działa podobnie zarówno u chorych z obecnością jak i bez obecności mutacji T790M w genie EGFR. [127]

Należy dodać, że przeprowadzone przeglądy systematyczne obejmują I linię leczenia chorych z NDRP. Nie odnaleziono przeglądów dla P-CTH analizowanych w \geq II linii leczenia NDRP, co jest spowodowane faktem, że P-CTH jest standardem postępowania u nowozdiagnozowanych chorych bez mutacji w genie EGFR. Jednakże, uznano za zasadne wnioskowanie w oparciu o przeglądy dla I linii leczenia NDRP, ponieważ chorzy po niepowodzeniu terapii celowanej EGFR-TKI można traktować jako pacjentów uprzednio nieleczonych chemioterapią z powodu NDRP, którzy dopiero otrzymują chemioterapię I linii.

Przeprowadzone poszukiwania skutkowały odnalezieniem 3 przeglądów systematycznych:

- Xiao 2016, w którym oceniano skuteczność PMX w skojarzeniu ze związkami platyny w I linii leczenia zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP,
- Pilkington 2015, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów P-CTH stosowanych w I linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP,
- Li 2012, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PMX w skojarzeniu ze związkami platyny w I linii leczenia zaawansowanego NDRP (Tabela 30).

Tabela 30.
Charakterystyka przeglądów systematycznych oceniających skuteczność dwulekowej chemioterapii zawierającej związku platyny w populacji pacjentów z NDRP

Autor i rok [ref]	Populacja	Przeszukanie (data, bazy informacji medycznej)	Liczba badań (liczba pacjentów)	Oceniane schematy leczenia
Xiao 2016 [128]	I linia leczenia, zaawansowany niepłaskonabłonkowy NDRP	Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews (1990–lipiec 2015), referencje odnalezionych publikacji	10 badań: 4 RCT, 6 nRCT (2551 pacjentów)	PMX + CIS/CRB, GEM + CIS/CRB, DOC + CRB
Pilkington 2015 [129]	I linia leczenia, lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP, u większości pacjentów gruczolakorak w stadium IIIB lub IV (wyodrębnione podgrupy chorych z płaskonabłonkowym NDRP, niepłaskonabłonkowym NDRP oraz z mutacją genu EGFR)	Medline, Embase, Cochrane Library (2001– sierpień 2010)	23 RCT (11 183 pacjentów)	WIN + CIS/CRB, PAC + CIS/CRB, GEM + CIS/CRB, DOC + CIS/CRB, PMX + CIS/CRB, gefitynib ^a
Li 2012 [130]	I linia leczenia, zaawansowany NDRP, u większości pacjentów niepłaskonabłonkowy (>70%)	Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (grudzień 2011), referencje odnalezionych publikacji, abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO (15 lat wstecz od 2011)	4 RCT (2518 pacjentów)	PMX + CIS/CRB, GEM + CIS/CRB, DOC + CRB

CIS – cisplatyna; CRB – karboplatyna; DOC – docetaksel; GEM – gemcytabina; PAC – paklitaksel; PMX – pemetreksed; WIN – winorelbina
a) Nie jest to terapia będąca przedmiotem oceny dlatego w dalszej części rozdziału nie przedstawiono wyników dla gefitynibu.

Xiao 2016

Wyniki analizy przeprowadzonej w ramach przeglądu systematycznego Xiao 2016 wskazują, że zastosowanie schematu PMX + CIS/CRB wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z innymi dwulekowymi schematami CTH zawierającymi związku platyny oraz GEM lub docetaksel (DOC). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby (Tabela 31).

Tabela 31.

Wyniki porównania skuteczności PMX + CIS/CRB z innymi dwulekowymi schematami P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie przeglądu systematycznego Xiao 2016

Punkt końcowy	Niepłaskonabłonkowy NDRP PMX + CIS/CRB vs P-CTH (GEM + CIS/CRB, DOC + CRB)	
	HR [95%CI]	Wartość p
Przeżycie całkowite (OS)	0,86 [0,77; 0,97]	0,01
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	0,90 [0,80; 1,01]	0,084

CIS – cisplatyna; CRB – karboplatyna; DOC – docetaksel; GEM – gemcytabina; P-CTH – dwulekowe schematy chemioterapii zawierające związki platyny; PMX – pemetreksed

Pilkington 2015

Do przeglądu systematycznego Pilkington 2015 włączono 23 badania obejmujące pacjentów, którzy w ramach I linii leczenia otrzymali dwulekowe schematy CTH zawierające związki platyny. Populacja obejmowała 3 wyodrębnione podgrupy chorych: z płaskonabłonkowym NDRP, niepłaskonabłonkowym NDRP oraz z mutacją genu EGFR, dla których przeprowadzono metaanalizę oraz porównanie pośrednie MTC (ang. *mixed treatment comparison*) obejmujące kombinacje wszystkich stosowanych schematów leczenia.

Do analizy skuteczności działania schematów P-CTH w płaskonabłonkowym NDRP włączono badania, w których pacjenci stosowali GEM/WIN/DOC/PAC w skojarzeniu ze związkami platyny. W ramach analiz nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów oraz przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy ocenianymi terapiami (Tabela 32).

Wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, oprócz wymienionych powyżej schematów, do analizy włączono dodatkowo badania, w których pacjenci leczeni byli PMX + CIS/CRB. Wykazano, że schemat PMX + CIS/CRB istotnie statystycznie zwiększa szansę przeżycia całkowitego w porównaniu ze schematem GEM + CIS/CRB (metaanaliza HR = 0,85 [0,73; 1,00], MTC HR = 0,85 [0,74; 0,98]), natomiast w porównaniu z pozostałymi schematami (WIN, PAC lub DOC stosowanymi z CIS/CRB) nie uzyskano istotnych statystycznie różnic lub uzyskane wyniki były niejednoznaczne (Tabela 32).

W populacji pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAC i DOC¹ w skojarzeniu z CIS/CRB odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (Tabela 32).

W ramach porównania pośredniego analizowano również bezpieczeństwo stosowania P-CTH. Zestawiono 10 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia raportowanych dla poszczególnych terapii. Dla schematów z użyciem WIN, PAC i DOC w skojarzeniu ze związkami platyny najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia, natomiast dla schematów z użyciem GEM i PMX w skojarzeniu ze związkami platyny – granulocytopenia. Nie zaobserwowano znacznych różnic pomiędzy terapiami odnośnie do rodzaju występujących zdarzeń niepożądanych (Tabela 33).

¹ W populacji chorych z mutacją EGFR możliwe było porównanie jedynie PAC i DOC.

Tabela 32.

Wyniki porównania skuteczności PMX + CIS/CRB z innymi dwulekowymi schematami P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie przeglądu systematycznego Pilkington 2015

Porównanie	Metaanaliza, HR [95%CI]			Porównanie pośrednie MTC, HR [95%CI]		
	Płaskonabłonkowy NDRP	Niepłaskonabłonkowy NDRP	NDRP z mutacją EGFR	Płaskonabłonkowy NDRP	Niepłaskonabłonkowy NDRP	NDRP z mutacją EGFR
Przeżycie całkowite (OS)						
WIN + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB	1,08 [0,98; 1,20]	1,08 [0,98; 1,20]	ND	1,09 [0,99; 1,19]	1,08 [0,99; 1,18]	ND
PAC + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB	1,03 [0,94; 1,13]	1,03 [0,94; 1,13]	ND	1,05 [0,96; 1,15]	1,06 [0,97; 1,16]	ND
DOC + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB	1,06 [0,89; 1,28]	1,06 [0,89; 1,28]	ND	1,00 [0,88; 1,13]	0,99 [0,87; 1,13]	ND
PMX + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB	ND*	0,85 [0,73; 1,00]	ND	ND	0,85 [0,74; 0,98]	ND
PAC + CIS/CRB vs WIN + CIS/CRB	0,98 [0,83; 1,16]	0,98 [0,83; 1,16]	ND	0,96 [0,86; 1,08]	0,92 [0,68; 1,24]	ND
DOC + CIS/CRB vs WIN + CIS/CRB	0,89 [0,78; 1,00]	0,89 [0,78; 1,00]	ND	0,92 [0,81; 1,03]	0,98 [0,87; 1,09]	ND
PMX + CIS/CRB vs WIN + CIS/CRB	ND*	bd	ND	ND	0,92 [0,82; 1,03]	ND
DOC + CIS/CRB vs PAC + CIS/CRB	0,98 [0,76; 1,27]	0,98 [0,76; 1,27]	bd	0,95 [0,82; 1,10]	0,79 [0,66; 0,93]	0,57 [0,18; 1,81] ^a
PMX + CIS/CRB vs PAC + CIS/CRB	ND*	bd	ND	ND	0,85 [0,63; 1,16]	ND
PMX + CIS/CRB vs DOC + CIS/CRB	ND*	bd	ND	ND	0,94 [0,81; 1,09]	ND
Przeżycie wolne od progresji (PFS)						
WIN + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB	1,09 [0,87; 1,38]	1,09 [0,87; 1,38]	ND	1,06 [0,81; 1,39]	1,06 [0,78; 1,66]	ND
PAC + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB	1,17 [1,00; 1,36]	1,17 [1,00; 1,36]	ND	1,23 [0,94; 1,62]	1,23 [0,77; 1,65]	ND
DOC + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB	1,15 [0,96; 1,37]	1,15 [0,96; 1,37]	ND	1,08 [0,79; 1,45]	1,08 [0,70; 1,61]	ND
PMX + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB	ND*	0,90 [0,79; 1,02]	ND	ND	0,90 [0,53; 1,52]	ND
PAC + CIS/CRB vs WIN + CIS/CRB	1,52 [1,06; 2,17]	1,52 [1,06; 2,17]	ND	1,16 [0,87; 1,61]	1,16 [0,60; 1,65]	ND
DOC + CIS/CRB vs WIN + CIS/CRB	0,92 [0,74; 1,16]	0,92 [0,74; 1,16]	ND	1,02 [0,78; 1,36]	1,02 [0,61; 1,44]	ND
PMX + CIS/CRB vs WIN + CIS/CRB	ND*	bd	ND	ND	0,85 [0,42; 1,51]	ND

Porównanie	Metaanaliza, HR [95%CI]			Porównanie pośrednie MTC, HR [95%CI]		
	Płaskonabłonkowy NDRP	Niepłaskonabłonkowy NDRP	NDRP z mutacją EGFR	Płaskonabłonkowy NDRP	Niepłaskonabłonkowy NDRP	NDRP z mutacją EGFR
DOC + CIS/CRB vs PAC + CIS/CRB	0,97 [0,75; 1,24]	0,97 [0,75; 1,24]	bd	0,88 [0,62; 1,21]	0,88 [0,59; 1,52]	0,79 [0,42; 1,48] ^a
PMX + CIS/CRB vs PAC + CIS/CRB	ND*	bd	ND	ND	0,73 [0,42; 1,53]	ND
PMX + CIS/CRB vs DOC + CIS/CRB	ND*	bd	ND	ND	0,83 [0,43; 1,65]	ND

CIS – cisplatyna; CRB – karboplatyna; DOC – docetaksel; GEM – gemcytabina; MTC – metoda porównania pośredniego MTC (ang. *mixed treatment comparison*); ND – nie dotyczy; PAC – paklitaksel; PMX – pemetreksed; WIN – winorelbina

* Pemetreksed nie jest stosowany w leczeniu pacjentów z NDRP o typie histologicznym płaskonabłonkowym

a) Porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną – gefitynib.

Tabela 33.

Najczęściej raportowane (%) zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia dla dwulekowych schematów P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie przeglądu systematycznego Pilkington 2015

Schemat leczenia	DOC + CIS/CRB	GEM + CIS/CRB	PAC + CIS/CRB	PMX + CIS/CRB	WIN + CIS/CRB
Najczęściej występujące AE 3–4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (71%) • Leukopenia (44%) • Osłabienie (16%) • Ogólne zapalenie płuc (12%) • Anemia (11%) • Astenia (10%) • Nudności (10%) • Wymioty (10%) • Ból nowotworowy (8%) • Zakażenie (8%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Granulocytopenia (49%) • Astenia (40%) • Neutropenia (36%) • Trombocytopenia (35%) • Utrata łaknienia (27%) • Leukopenia (20%) • Transfuzja (19%) • Łysienie (17%) • Osłabienie (17%) • Anemia (17%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (63%) • Leukopenia (32%) • Osłabienie (15%) • Ból nowotworowy (13%) • Nudności (10%) • Anemia (10%) • Letarg (9%) • Trombocytopenia (8%) • Neuropatia (8%) • Wymioty (7%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Granulocytopenia (38%) • Transfuzje krwi (27%) • Zakażenie (16%) • Neutropenia (15%) • Łysienie (12%) • Leukopenia (8%) • Trombocytopenia (8%) • Anemia (7%) • Zmęczenie (7%) • Nudności (6%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (68%) • Leukopenia (47%) • Obrzęk (24%) • Anemia (19%) • Zapalenie żył (16%) • Nudności/wymioty (12%) • Wymioty (10%) • Nudności (10%) • Astenia (9%) • Ból (8%)

CIS – cisplatyna; CRB – karboplatyna; DOC – docetaksel; GEM – gemcytabina; PAC – paklitaksel; PMX – pemetreksed; WIN – winorelbina

Li 2012

W przeglądzie systematycznym (Li 2012) wykazano, że zastosowanie schematu PMX + CIS/CRB w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z innymi dwulekowymi schematami CTH zawierającymi związki platyny analizowanymi łącznie (GEM/DOC), ale nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego pomiędzy PMX + CIS/CRB a poszczególnymi schematami DOC + CIS/CRB i GEM + CIS/CRB (Tabela 34). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX + CIS/CRB a pozostałymi dwulekowymi schematami CTH zawierającymi związki platyny odnośnie do przeżycia bez progresji choroby, a także odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tabela 34).

W ramach porównania pośredniego analizowano także bezpieczeństwo stosowania schematów CTH zawierających związki platyny. Wykazano, że PMX + CIS/CRB w porównaniu z innymi dwulekowymi schematami CTH zawierającymi związki platyny w sposób istotny statystycznie obniża ryzyko występowania neutropenii i leukopenii 3–4. stopnia, natomiast powoduje wyższe ryzyko występowania nudności 3–4. stopnia (Tabela 35).

Tabela 34.
Wyniki porównania skuteczności PMX + CIS/CRB z innymi dwulekowymi schematami P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie przeglądu systematycznego Li 2012

Porównanie	Populacja ogółem		Niepłaskonabłonkowy NDRP	
	HR/OR [95%CI]	Wartość p	HR [95%CI]	Wartość p
Przeżycie całkowite (OS)				
PMX + CIS/CRB vs pozostałe P-CTH (GEM + CIS/CRB, DOC + CRB)	0,91 [0,83; 1,00]	0,04	0,87 [0,77; 0,98]	0,02
PMX + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB	0,92 [0,84; 1,02]	0,11	0,88 [0,71; 1,10]	0,27
PMX + CIS/CRB vs DOC + CRB	0,81 [0,62; 1,05]	0,1	bd	bd
Przeżycie wolne od progresji (PFS)				
PMX + CIS/CRB vs pozostałe P-CTH (GEM + CIS/CRB, DOC + CRB)	1,03 [0,94; 1,13]	0,57	bd	bd
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)				
PMX + CIS/CRB vs pozostałe P-CTH (GEM + CIS/CRB, DOC + CRB)	OR = 1,15 [0,95; 1,39]	0,15	bd	bd

CIS – cisplatyna; CRB – karboplatyna; DOC – docetaksel; GEM – gemcytabina; P-CTH – dwulekowe schematy chemioterapii zawierające związki platyny; PMX – pemetreksed

Tabela 35.

Zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia dla porównania PMX + CIS/CRB vs inne dwulekowe schematy P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP (Li 2012)

AE 3–4. stopnia	OR [95%CI]	Wartość p
PMX + CIS/CRB vs pozostałe P-CTH (GEM + CIS/CRB, DOC + CRB)		
Neutropenia	0,50 [0,34; 0,74]	0,0005
Leukopenia	0,41 [0,25; 0,65]	0,0002
Trombocytopenia	1,05 [0,30; 3,61]	0,94
Anemia	1,98 [0,65; 6,06]	0,23
Nudności	1,63 [1,11; 2,39]	0,01
Wymioty	0,98 [0,67; 1,44]	0,92
Biegunka	0,24 [0,05; 1,13]	0,07
PMX + CIS/CRB vs GEM + CIS/CRB		
Trombocytopenia	0,28 [0,21; 0,37]	<0,00001
Anemia	0,72 [0,39; 1,34]	0,3
PMX + CIS/CRB vs DOC + CRB		
Trombocytopenia	5,75 [2,45; 13,52]	<0,0001
Anemia	9,95 [2,94; 33,68]	0,0002

CIS – cisplatylna; CRB – karboplatyna; DOC – docetaksel; GEM – gemcytabina; P-CTH – dwulekowe schematy chemioterapii zawierające związki platyny; PMX – pemetreksed

Podsumowanie

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych można wnioskować, że pemetreksed w skojarzeniu ze związkami platyny w terapii NDRP w odniesieniu do przeżycia całkowitego jest co najmniej równie skuteczny jak pozostałe schematy P-CTH. W większości porównań różnice nie były znamienne statystycznie, natomiast w wybranych subpopulacjach oraz względem niektórych leków wykazano znamienne statystycznie przewagę PMX (pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP, znamienne statystycznie przewaga schematów z PMX nad schematami zawierającymi GEM, DOC).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX + CIS/CRB a schematami CTH zawierającymi związki platyny i DOC, PAC, GEM lub WIN odnośnie do przeżycia bez progresji choroby, a także odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie.

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM

8.1. Populacja

- Pacjenci zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: „Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) jest przeznaczony do stosowania w „leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR. (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*).” [38] Populacja docelowa została zawężona do pacjentów po nieskuteczności EGFR-TKI, zgodnie z kryteriami włączenia do badania randomizowanego AURA3, w którym uczestniczyli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub rozsianym NDRP z obecnością mutacji w genie EGFR, którzy w I linii terapii systemowej leczenia byli jednym z inhibitorów kinazy tyrozynowej dla EGFR (EGFR-TKI) – afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem, i u których wystąpiła oporność na tę terapię spowodowana pojawieniem się mutacji T790M. Jest to obecnie populacja ze wskazaniem ultra-rzadkim o wysokich niezaspokojonych potrzebach (*high unmet need*), która nie ma dostępu do skutecznego leczenia NDRP. Spodziewana wielkość populacji docelowej wynosi około 200 osób/rok.

8.2. Interwencja

- Ozymertynib stosowany w zarejestrowanej dawce 80 mg/dobę. [38]

8.3. Komparatory

- Chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (ang. *platin-based chemotherapy*; P-CTH).

Chorzy z ze stwierdzoną mutacją EGFR otrzymują w I linii leczenia jeden z trzech inhibitorów EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib). U większości z nich rozwija się oporność na tego rodzaju lek spowodowana obecnością mutacji T790M. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają, by chorych z nabytą opornością na EGFR-TKI spowodowaną obecnością mutacji T790M w genie EGFR leczyć ozymertynibem (ESMO 2016, NCCN 2016, NICE 2016).

Ze względu na powstałą oporność pacjenci nie mogą być leczeni innym EGFR-TKI, a zalecenia praktyki klinicznej wskazują, by w przypadku braku możliwości leczenia ozymertynibem stosować standardową chemioterapię lub leki biologiczne. W przypadku niepowodzenia terapii EGFR-TKI rekomendowana chemioterapia standardowa obejmuje takie same schematy dwulekowe, które są zalecane u chorych z NDRP w I linii leczenia bez obecności mutacji EGFR, zawierające związki platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z m.in. pemetreksedem lub gemcytabiną.

Komparatorem dla ozymertynibu powinna być przede wszystkim terapia aktualnie stosowana w praktyce klinicznej w Polsce, która zostanie zastąpiona w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji ozymertynibu. Obecnie żaden z leków biologicznych (pembrolizumab, niwolumab, bewacyzumab, cetuksymab, ramucyrumab, necytumumab, nintedanib) zalecanych w terapii NDRP (za wyjątkiem inhibitorów EGFR) nie jest w Polsce refundowany w leczeniu zaawansowanego NDRP (Rozdz. 4.1), przez co nie stanowią one komparatorów dla ozymertynibu. Co więcej, immunoterapia (niwolumab, pembrolizumab) nie są obecnie zalecane w ramach wytycznych praktyki klinicznej dla chorych, u których zostanie stwierdzona obecność mutacji EGFR.

Jako komparator wskazano natomiast chemioterapię dwulekową zawierającą związki platyny (P-CTH), ze względu na fakt, że:

- jest zalecana w ramach rekomendacji praktyki klinicznej (Rozdz. 2.8) u chorych po niepowodzeniu EGFR-TKI podanych w ramach I linii leczenia w przypadku braku dostępu do ozymertynibu u chorych z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, lub w przypadku nieznanego/negatywnego statusu mutacji T790M w genie EGFR,
- jest finansowana w Polsce ze środków publicznych (Rozdz. 4.1),

W związku z powyższym, analizy HTA będą obejmować porównanie ozymertynibu z P-CTH. Przeprowadzenie porównania bezpośredniego jest możliwe w oparciu o jedno badanie randomizowane AURA3, w ramach którego dokonano porównania skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu oraz chemioterapii zawierającej związki platyny w skojarzeniu z pemetreksedem.

Schematem aktualnie refundowanym w Polsce jest połączenie cisplatyny oraz pemetreksedu ujęte w programie lekowym B.6. Należy zwrócić uwagę, że niejednoznaczne zapisy programu lekowego odnośnie do możliwości zastosowania terapii złożonej z pemetreksedu i związku platyny po niepowodzeniu terapii EGFR-TKI sprawiają, że prawdopodobnie część chorych otrzymuje w ramach terapii II linii po niepowodzeniu EGFR-TKI inne schematy leczenia (np. związek platyny skojarzony z gemcytabiną, winorelbiną lub paklitakselem) zamiast związku platyny skojarzonego z pemetreksedem. **Na podstawie dostępnych przeglądów systematycznych można jednak wnioskować, że schemat zawierający pemetreksed i związki platyny jest przynajmniej tak samo skuteczny jak inne schematy P-CTH stosowane w terapii NDRP (związki platyny w skojarzeniu z gemcytabiną/winorelbiną/paklitakselem/docetakselem), przez co porównanie ozymertynibu**

z PMX + CIS/CRB można traktować jako reprezentatywne dla całej grupy P-CTH, a przyjęte uproszczenie ma charakter konserwatywny.

8.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite pacjentów,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- toksyczność terapii.

8.5. Metodyka badań

- randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne,
- badania obserwacyjne,
- rejestry pacjentów.

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd 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 ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR oraz porównanie go ze wskazanymi komparatorami. Analiza bezpieczeństwa 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 dostępne jest jedno badanie kliniczne z randomizacją porównujące bezpośrednio ozymertynib z pemetreksedem skojarzonym ze związkami platyny w populacji docelowej (AURA3). Dodatkowo analiza kliniczna będzie uzupełniona o dane dla populacji docelowej pochodzące z innych odnalezionych badań klinicznych oraz badań obejmujących efektywność rzeczywistą.

9.1. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI) wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA).

Zastosowany zostanie kohortowy model Markowa, symulujący przebieg choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, o długości cyklu wynoszącej 1 tydzień. Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przy czym ze względu na proponowany sposób finansowania ozymertynibu (w programie lekowym) oraz komparatorów (chemioterapia) koszty z obu perspektyw będą zbliżone.

W modelu uwzględnione zostaną dane dotyczące efektywności ozymertynibu oraz jego komparatorów, rozumiane jako przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji, zaczerpnięte z analizy klinicznej. Koszty leczenia oszacowane zostaną na podstawie danych NFZ. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii oraz

koszty zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące jakości życia zostaną odnalezione poprzez systematyczny przegląd literatury.

W ramach analizy wrażliwości wykonane zostaną analizy deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowany zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

9.2. Analiza wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ozymertynibu (Tagrisso®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza powinna zostać opracowana z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia za leki, zatem obie perspektywy są tożsame.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie opracowana w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że ozymertynib będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2017 roku.

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia określona będzie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie metod przez interwencję będącą przedmiotem zainteresowania.

Liczebność populacji docelowej zostanie wyznaczona na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w programach lekowych leczenia NDRP preparatami

EGFR-TKI (B.6 i B.63.) oraz dostępnych danych na temat odsetka pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR, u których leczenie EGFR-TKI jest nieskuteczne

W analizie zostaną uwzględnione następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania terapii oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

W ramach analizy zostaną wyznaczone wydatki, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii ozymertynibem w populacji chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI). Przedstawione zostaną również wydatki inkrementalne, tj. różnica w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Pierwotne nowotwory płuc - Nowotwory płuc - Choroby układu oddechowego - Choroby - Podręcznik Interna. Dostęp: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1..html> (14.11.2016).
2. Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, Kowalski DM, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W, Smorczevska M. (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 (15.11.2016).
3. Fundacja Wygrajmy Zdrowie. (2015) Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Dostęp: http://wygrajmyzdrowie.pl/js/fileman/Uploads/Rak%20p%C5%82uca_standardy%20diagnostyki%20i%20leczenia%20w%20Polsce.pdf (15.11.2016).
4. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej Gajewski P. *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 780-789* Kraków 2016.
5. Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34) | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-opłucnej-pluca-c33-34/#q> (15.11.2016).
6. WHO. (2012) Cancer today. Population fact sheets: Poland. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=616&sex=0#collapse1> (17.11.2016).
7. Cetin K, Ettinger DS, Hei Y, O'Malley CD. (2011) Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol* 3:139–148.
8. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, i in. (2016) Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 0(0):null.
9. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, Tada H, Kuwano H, Mitsudomi T. (2006) Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer and Acquired Resistance to Gefitinib. *Clin Cancer Res* 12(19):5764–5769.
10. Hoshi H, Hiyama G, Ishikawa K, Inageda K, Fujimoto J, Wakamatsu A, Togashi T, Kawamura Y, Takahashi N, Higa A, Goshima N, Semba K, Watanabe S, Takagi M. (2016) Construction of a novel cell-based assay for the evaluation of anti-EGFR drug efficacy against EGFR mutation. *Oncol. Rep.*
11. Sullivan I, Planchard D. (2016) Osimertinib in the treatment of patients with epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience. *Thorax* 71(17):1667–1674.
12. WHO. (2012) Cancer today. Population fact sheets: World. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=900&sex=0> (17.11.2016).
13. WHO. (2012) Cancer today. Cancer fact sheets: Lung cancer. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=11&type=0&sex=0> (17.11.2016).
14. WHO. (2012) Cancer today. Population fact sheets: Europe. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=968&sex=0> (17.11.2016).
15. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. (2008) Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc* 83(5):584–594.
16. Krawczyk P, Kałakucka K. (2014) Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi genu EGFR z uwzględnieniem częstych i rzadkich mutacji. *Nowotwory Journal of Oncology* 64(6):504–510.
17. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, Chiang A, Yang G, Ouerfelli O, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. (2006) Novel D761Y and Common Secondary T790M Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor–Mutant Lung Adenocarcinomas with Acquired Resistance to Kinase Inhibitors. *Clin Cancer Res* 12(21):6494–6501.
18. Yoshida T, Tanaka H, Kuroda H, Shimizu J, Horio Y, Sakao Y, Inaba Y, Iwata H, Hida T, Yatabe Y. (2016) Standardized uptake value on (18)F-FDG-PET/CT is a predictor of EGFR T790M mutation status in patients with acquired resistance to EGFR-TKIs. *Lung Cancer* 100:14–19.
19. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, Suehisa H, Ouchida M, Aoe K, Aoe M, Kiura K, Shimizu N, Date H. (2006) Presence of Epidermal Growth Factor Receptor Gene T790M Mutation as a Minor Clone in Non–Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res* 66(16):7854–7858.
20. Yamane Y, Shiono A, Ishii Y, Isobe K, Miyauchi E, Kishi K, Nishino M, Sugawara S, Ko R, Koyama N, Yabuki Y, Kobayashi K. (2016) Treatments and outcomes of advanced/recurrent non-small cell lung cancer

- harboring the EGFR T790M mutation: a retrospective observational study of 141 patients in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.*
21. Su K-Y, Chen H-Y, Li K-C, Kuo M-L, Yang JC-H, Chan W-K, Ho B-C, Chang G-C, Shih J-Y, Yu S-L, Yang P-C. (2012) Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 30(4):433–440.
 22. 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://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AWA/107_AW_OT_4351_16_%20Opdivo_AWA_2016.07.01.pdf (2.12.2016).
 23. Płuco i opłucna | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/> (18.11.2016).
 24. Fang S, Wang Z. (2014) EGFR mutations as a prognostic and predictive marker in non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther* 8:1595–1611.
 25. Skroński M, Szpechciński A, Chorostowska-Wynimko J. (2014) Current methods to detect EGFR gene mutations as predictive factor for targeted therapies in non-small cell lung cancer - Is there a „golden standard” in diagnostics? *ResearchGate* 82(3):311–22.
 26. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych. (2014) Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. Dostęp: http://kiidl.org.pl/uploads/rekomendacje/03_badania%20EGFR%20z%20okladka.pdf (2.11.2016).
 27. Luo J, Shen L, Zheng D. (2014) Diagnostic value of circulating free DNA for the detection of EGFR mutation status in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 4:6269.
 28. Zheng D, Ye X, Zhang MZ, Sun Y, Wang JY, Ni J, Zhang HP, Zhang L, Luo J, Zhang J, Tang L, Su B, Chen G, Zhu G, Gu Y, i in. (2016) Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance. *Sci Rep* 6:.
 29. Thress KS, Brant R, Carr TH, Dearden S, Jenkins S, Brown H, Hammett T, Cantarini M, Barrett JC. (2015) EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer* 90(3):509–515.
 30. Karlovich CA, Goldman J, Sun J-M, Mann E, Sequist LV, Konopa K, Wen W, Angenendt P, Horn L, Spigel DR, Soria J-C, Solomon B, Camidge DR, Gadgeel SM, Paweletz CP, i in. (2016) Assessment of EGFR mutation status in matched plasma and tumor tissue of NSCLC patients from a phase 1 study of rociletinib (CO-1686). *Clin Cancer Res* clincanres.1260.2015.
 31. The cobas® EGFR Mutation Test. Dostęp: <http://www.cobasegfrtest.com/> (15.12.2016).
 32. Roche - Roche launches the cobas EGFR Mutation Test v2 for use with either plasma or tumour tissue samples. Dostęp: <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2015-09-28.htm> (15.12.2016).
 33. FDA. List FDA dotyczący wprowadzenia testu Cobas EGFR Mutation Test v2. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150047a.pdf (24.11.2016).
 34. Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. (2008) Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkologii. Dostęp: http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (21.11.2016).
 35. Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133). Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-25-pazdziernika-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2016-r/> (24.11.2016).
 36. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, Yang JC-H. (2017) Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 12(2):403–407.
 37. NICE. (2016) NICE recommends new drug osimertinib for hundreds of people with lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-new-drug-osimertinib-for-hundreds-of-people-with-lung-cancer> (18.11.2016).
 38. ChPL Tagrisso (ozymertynib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf (18.11.2016).
 39. Clovis Ends Development of Rociletinib in Lung Cancer. Dostęp: <http://www.onclive.com/web-exclusives/clovis-ends-development-of-rociletinib-in-lung-cancer> (8.2.2017).
 40. Yver A. (2016) Osimertinib (AZD9291)—a science-driven, collaborative approach to rapid drug design and development. *Ann Oncol* 27(6):1165–1170.

41. Władysiuł M, Szmurłó D, Wojciechowski P. (2014) Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii - analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(3):138–145.
42. FDA. (2007) Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Dostęó: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf> (5.12.2016).
43. YOSHINO R, IMAI H, MORI K, TAKEI K, TOMIZAWA M, KAIRA K, YOSHII A, TOMIZAWA Y, SAITO R, YAMADA M. (2014) Surrogate endpoints for overall survival in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutations of the epidermal growth factor receptor gene. *Mol Clin Oncol* 2(5):731–736.
44. Płużański A. (2014) Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology* 64(4):331–335.
45. Sznol M. (2010) Reporting disease control rates or clinical benefit rates in early clinical trials of anticancer agents: useful endpoint or hype? *Curr Opin Investig Drugs* 11(12):1340–1.
46. Institution for Family Health. Understanding Adverse Events. Dostęó: <http://icssc.org/Presentations/Argentina%20Presentations/25%20Understanding%20Adverse%20Events.pdf> (5.12.2016).
47. BioOncology. Clinical Trial Safety Endpoints. Dostęó: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/safety-endpoints.html> (5.12.2016).
48. National Institutes of Health, National Cancer Institute. (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. Dostęó: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (5.12.2016).
49. FDA. (2015) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Dostęó: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf> (7.12.2016).
50. Berghmans T, Pasleau F, Paesmans M, Bonduelle Y, Cadranel J, Toth IC, Garcia C, Giner V, Holbrechts S, Lafitte JJ, Lecomte J, Louviaux I, Markiewicz E, Meert AP, Richez M, i in. (2012) Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer: ELCWP recommendations. *European Respiratory Journal* 39(1):9–28.
51. Cheema PK, Burkes RL. (2013) Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 20(2):e150–e160.
52. 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.
53. 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.
54. Hotta K, Kato Y, Leigh N, Takigawa N, Gaafar RM, Kayatani H, Hirata T, Ohashi K, Kubo T, Tabata M, Tanimoto M, Kiura K. (2015) Magnitude of the Benefit of Progression-Free Survival as a Potential Surrogate Marker in Phase 3 Trials Assessing Targeted Agents in Molecularly Selected Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review. *PLOS ONE* 10(3):e0121211.
55. Laporte S, Squifflet P, Baroux N, Fossella F, Georgoulas V, Pujol J-L, Douillard J-Y, Kudoh S, Pignon J-P, Quinaux E, Buysse M. (2013) Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. *BMJ Open* 3(3):e001802.
56. Nakashima K, Horita N, Nagai K, Manabe S, Murakami S, Ota E, Kaneko T. (2016) Progression-Free Survival, Response Rate, and Disease Control Rate as Predictors of Overall Survival in Phase III Randomized Controlled Trials Evaluating the First-Line Chemotherapy for Advanced, Locally Advanced, and Recurrent Non-Small Cell Lung Carcinoma. *J Thorac Oncol* 11(9):1574–1585.
57. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. (2015) The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 175(8):1389–1398.
58. Petrelli F, Barni S. (2013) Is overall survival still the primary endpoint in maintenance non-small cell lung cancer studies? An analysis of phase III randomised trials. *Transl Lung Cancer Res* 2(1):6–13.
59. 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.
60. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S. (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27(suppl 5):v1–v27.
61. 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, American Society of Clinical Oncology Clinical Practice.

- (2015) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 33(30):3488–3515.
62. NCCN. (2016) NCCN Guidelines version 3.2017. Non Small Cell Lung Cancer. Dostęp: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (18.11.2016).
63. SIGN. (2014) Management of lung cancer. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> (21.11.2016).
64. 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> (24.11.2016).
65. Ellis P, Vella E, Ung Y, Lung Cancer Disease Site Group. (2016) Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Cancer Care Ontario. Dostęp: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
66. Tan DSW, Yom SS, Tsao MS, Pass HI, Kelly K, Peled N, Yung RC, Wistuba II, Yatabe Y, Unger M, Mack PC, Wynes MW, Mitsudomi T, Weder W, Yankelevitz D, i in. (2016) The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol* 11(7):946–963.
67. 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> (30.11.2016).
68. 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> (30.11.2016).
69. 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> (30.11.2016).
70. 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> (30.11.2016).
71. 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> (24.11.2016).
72. 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> (24.11.2016).
73. 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> (24.11.2016).
74. 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> (24.11.2016).
75. NICE. (2015) Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with carboplatin for untreated non-small-cell lung cancer - terminated appraisal (TA362) 2015. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta362/resources/paclitaxel-as-albuminbound-nanoparticles-with-carboplatin-for-untreated-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-82602725415109> (30.11.2016).
76. 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> (24.11.2016).
77. NICE. (2016) Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA 403) 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403/resources/ramucirumab-for-previously-treated-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-82604541080005> (30.11.2016).
78. NICE. (2016) Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer (TA411) 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411/resources/necitumumab-for-untreated-advanced-or-metastatic-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-82604598186949> (24.11.2016).
79. NICE. (2016) Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer (TA416) 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta416/resources/osimertinib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-egfr-t790m-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-82604606585029> (24.11.2016).

80. Lung cancer (non-small-cell, PD-L1-positive) - pembrolizumab (after platinum chemotherapy) [ID840] In development [GID-TA10010] 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10010/documents/final-appraisal-determination-document>.
81. ChPL Giotrif (Afatynib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf.
82. ChPL Tarceva (erlotynib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf.
83. ChPL Iressa (Gefitynib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf.
84. ChPL Portrazza (Necytumumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf.
85. ChPL Avastin (Bewacyzumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
86. ChPL Erbitux (Cetuksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
87. ChPL Cyramza (Ramucyrumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf.
88. ChPL Vargatef (Nintedanib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf.
89. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf (20.4.2016).
90. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (20.4.2016).
91. ChPL Cisplatin Teva (cisplatyna). Dostęp: [http://www.onkologia-online.pl/upload/1/590/Cisplatin_Teva_\[2011.09.29\].pdf](http://www.onkologia-online.pl/upload/1/590/Cisplatin_Teva_[2011.09.29].pdf).
92. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: <http://onkologia-online.pl/upload/1/70/Carboplatin-Ebewe.pdf> (24.11.2016).
93. ChPL Taxotere (Docetaksel). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf.
94. Chpl Etoposid Actavis (Etopozyd). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka_2015-02-27_etoposid_actavis_chpl_18-02-2015-clean.pdf.
95. ChPL Gemcit (gemcytabina). Dostęp: http://www.fresenius-kabi.pl/usr/itemserver/pdf/cpl/Gemcit/Gemcit_Charakterystyka_produkту_leczniczego_16.11.2010.pdf.
96. ChPL Paclitaxel Hospira (paklitaksel). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira\(6mg-ml-5ml\)_VarlB035_2012-06-29.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira(6mg-ml-5ml)_VarlB035_2012-06-29.pdf).
97. ChPL Alimta (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf.
98. HAS. (2016) Commission de la Transparence. Osimertinib 2016. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15113_TAGRISSO_PIC_INS_Avis3_CT15113.pdf.
99. SMC. (2016) Forthcoming Submission: osimertinib (Tagrisso) 2016. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/osimertinib_Tagrisso (24.11.2016).
100. CADTH. Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer – Details | CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-details> (24.11.2016).
101. IQWiG (czerwiec 2016). Osimertinib in lung cancer: added benefit not proven. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/osimertinib-in-lung-cancer-added-benefit-not-proven.7391.html>.
102. NICE . Appraisal consultation: 1. 1Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer. 24 June 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA416/documents/appraisal-consultation-document>.
103. 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 (5.5.2016).
104. NHS Scotland. (2010) SMC recommendation. Pemetrexed (Alimta) 2010. Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_Alimta_2nd_Resubmission_FINAL_January_2010_for_website.pdf (5.5.2016).
105. AOTMiT. (2011) Rekomendacja AOTMiT nr 33/2011 dotycząca finansowania produktu Alimta (pemetreksed) w I linii leczenia NDRP 2011. Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/12/29/R_33_2011_Alimta-I_linia.pdf (4.5.2016).

106. 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 (5.5.2016).
107. 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 (4.5.2016).
109. ChPL Cisplatin Caduceus (cisplatyna). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_cisplatin_caduceus_0.pdf (24.11.2016).
110. ChPL Cisplatin_Ebewe (cisplatyna). Dostęp: <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjy8y4xMHQAHLISwKHVRbAZkQFggpMAI&url=http%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Fpath%3DYwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADEAOQA1ADQAMAAtADIAMAAXADUAMQAwADAAMQAwADAAMAawADAAMAAtADkAMwAyAF8ATgAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANgAyADMAMQA4ADQANwAuAHAZABmAA%3D%3D&usq=AFQjCNGHtrL-xork0tq2pp-DSMamoDF6jw&sig2=qedKcv5SMO7eAdHoWXLDOg> (24.11.2016).
111. ChPL Cisplatin Kabi (cisplatyna). Dostęp: <http://www.leki-informacje.pl/content/cisplatin-kabi> (24.11.2016).
112. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/cisplatinum_accord_spc_0.pdf (24.11.2016).
113. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 roku 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 (24.11.2016).
114. ChPL Carboplatin Pfizer (karboplatyna). Dostęp: https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjOje7wx8HQAHLVF3SwKHTcldSUsUQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Fpath%3DYwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADMALQAxADEALQAwADQAXwBjAGEAcgBiAG8AcABsAGEAdABpAG4AXwBwAGYAAQB6AGUAcgBfAGMAaABwAGwAXwBjAHMAcABfAGMAbABIAGEAbgBfAHcAZQByAHMAagBhAF8AMgAuAHAZABmAA%3D%3D&usq=AFQjCNFjSKhN2_il8VDTQ_pRvtJdd1Vo6Q&sig2=MnC G2cv4dlwEI9mBUrsilw (24.11.2016).
115. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf (24.11.2016).
116. ChPL Carboplatin Kabi (karboplatyna). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_carboplatin_kabi_0.pdf (24.11.2016).
117. ChPL Gemcitabinum Accord (gemcytabina). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabinumaccord_0.pdf.
118. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dostęp: <http://docplayer.pl/19037479-Charakterystyka-produktu-leczniczego.html>.
119. ChPL Ciambra (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003788/WC500205895.pdf (24.11.2016).
120. ChPL Pemetrexed Hospira (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003970/WC500197784.pdf (24.11.2016).
121. ChPL Pemetrexed Lilly (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004114/WC500194691.pdf (24.11.2016).
122. ChPL Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004011/WC500194770.pdf (24.11.2016).
123. ChPL Navelbine (Winorelbina). Dostęp: http://file.esculap.com/pl/20080613_navelbine_kaps_chpl.pdf.
124. ChPL Navirel (Winorelbina). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-22_20110212_spc-pl-navirel-10mgml-dk-h-0857-001-fin.pdf.
125. ChPL Neocitec (Winorelbina). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Neocitec_spc.pdf.
127. Soria J-C, Kim S-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Yang J-J, Ahn M-J, Wang J, Yang JC-H, Lu Y, Atagi S, Aix SP, Rukazenkov Y, Taylor R, Mok TSK. (2016) Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC after progression on 1st line gefitinib (IMPRESS study): Final overall survival (OS) analysis. *Ann Oncol* 27(suppl_6):

128. Xiao H-Q, Tian R-H, Zhang Z-H, Du K-Q, Ni Y-M. (2016) Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 9:1471–1476.
129. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. (2015) A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 70(4):359–367.
130. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. (2012) Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 7(5):e37229.

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Rysunek 1. Objawy raka płuc [2, 4].....	16
Rysunek 2. Odsetki 5–letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [4].....	17
Rysunek 3. Najważniejsze etapy tworzenia, badań i rejestracji ozymertynibu [źródło grafiki: Yver 2016, str. 2] [40].....	23
Tabela 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuc na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN, IARC) [12].....	12
Tabela 2. Zachorowalność oraz liczba zgonów z powodu raka płuc wśród polskich pacjentów w 2013 roku (KRN) [5].....	13
Tabela 3. Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością wtórnie występującej mutacji T790M w genie EGFR komórek nowotworu.....	13
Tabela 4. Skala ECOG/Zubroda/WHO oraz skala Karnofsky’ego oceniające stan sprawności pacjenta onkologicznego [4, 34].....	19
Tabela 5. Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M (wg American Joint Committee on Cancer 2010) [4].....	20
Tabela 6. Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca (wg American Joint Committee on Cancer 2010) [4].....	21
Tabela 7. Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [44].....	25
Tabela 8. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [44].....	25
Tabela 9. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [44].....	25
Tabela 10. Charakterystyka opracowań wtórnych oceniających zależność pomiędzy przeżyciem całkowitym a wybranymi zastępczymi punktami końcowymi w badaniach dla NDRP.....	28
Tabela 11. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji genu EGFR oraz mutacji T790M w genie EGFR.....	30
Tabela 12. Szczegółowe zalecenia wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji genu EGFR oraz mutacji T790M w genie EGFR.....	32
Tabela 13. Status rejestracyjny leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu NDRP.....	37
Tabela 14. Leki ujęte w katalogu chemioterapii (zał. C obwieszczenia) we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [35].....	42
Tabela 15. Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie.....	44
Tabela 17. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją T790M genu EGFR (w dawce 80 mg raz na dobę) [38].....	47
Tabela 18. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [91, 109–112].....	52
Tabela 19. Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce [113].....	53
Tabela 20. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny w monoterapii, informacje z baz danych oraz doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu [114].....	56
Tabela 21. Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce [113].....	57
Tabela 22. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [95, 117].....	59

Tabela 23.	Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce [113].....	60
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [19].....	62
Tabela 25.	Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce [113].....	63
Tabela 26.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu pacjentów z NDRP [97, 119–122].....	66
Tabela 27.	Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce [113].....	66
Tabela 28.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [123–125].....	68
Tabela 29.	Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce [113].....	69
Tabela 30.	Charakterystyka przeglądów systematycznych oceniających skuteczność dwulekowej chemioterapii zawierającej związku platyny w populacji pacjentów z NDRP.....	71
Tabela 31.	Wyniki porównania skuteczności PMX + CIS/CRB z innymi dwulekowymi schematami P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie przeglądu systematycznego Xiao 2016.....	72
Tabela 32.	Wyniki porównania skuteczności PMX + CIS/CRB z innymi dwulekowymi schematami P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie przeglądu systematycznego Pilkington 2015.....	73
Tabela 33.	Najczęściej raportowane (%) zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia dla dwulekowych schematów P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie przeglądu systematycznego Pilkington 2015.....	74
Tabela 34.	Wyniki porównania skuteczności PMX + CIS/CRB z innymi dwulekowymi schematami P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie przeglądu systematycznego Li 2012.....	75
Tabela 35.	Zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia dla porównania PMX + CIS/CRB vs inne dwulekowe schematy P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP (Li 2012).....	76
Wykres 1.	Liczebność populacji z rozpoznaniem ICD-10: C34 na podstawie danych NFZ w latach 2010-2015 [22].....	14