

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W PIERWSZOLINIOWEJ TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

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]

[Redacted text block]

SPIS TRECI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego.....	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja.....	9
2.2. Epidemiologia.....	9
2.3. Etiologia i patogenez.....	12
2.4. Przebieg choroby i rokowanie.....	13
2.5. Rozpoznanie.....	15
2.5.1. Diagnostyka.....	15
2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania.....	16
2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	18
2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe.....	18
2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta.....	21
2.6.3. Metody leczenia.....	23
3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ	25
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	31
4.1. Status rejestracyjny w Unii Europejskiej i w Polsce.....	31
4.2. Status refundacyjny w Polsce.....	34
4.3. Rekomendacje finansowe.....	36
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	37
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	38
6.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej.....	38
6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej.....	39
6.3. Wnioski.....	39
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW	40
7.1. Pembrolizumab.....	40
7.2. Terapia standardowa.....	43

7.2.1. Cisplatyna.....	43
7.2.2. Karboplatyna.....	47
7.2.3. Paklitaksel	51
7.2.4. Gemcytabina.....	54
7.2.5. Docetaksel.....	57
7.2.6. Pemetreksed.....	60
7.2.7. Winorelbina.....	63
8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM.....	66
8.1. Populacja docelowa	66
8.2. Interwencja	66
8.3. Komparatory	66
8.4. Punkty ko cowe.....	67
8.5. Metodyka bada	67
9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	68
9.1. Analiza kliniczna.....	68
9.2. Analiza ekonomiczna	68
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	69
10. BIBLIOGRAFIA	70
11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	75
12. ANEKS.....	77
12.1. Szczegółowy opis rekomendacji finansowych agencji HTA.....	77

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BEW	Bewacyzumab
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CIS	Cisplatyna
CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DCT	Docetaksel
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
ETO	Etopozyd
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>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

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

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

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

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego pembrolizumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania pembrolizumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. wstępne oceny kliniczne pembrolizumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
6. opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia NDRP,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać pembrolizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodyk analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie pembrolizumabu ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*) to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, który należy do nowotworów o ograniczonej chemioterapii. [1] Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2013 roku, **rak płuca stanowi najczęstszą występującą nowotwór złośliwy** u mężczyzn oraz drugi co do częstości u kobiet (odpowiednio 18,7% i 8,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe). Co więcej, rak płuca to **najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu** zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (odpowiednio 30,6% i 15,9% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi). [2] Rak płuca uważany jest za jeden z **najgorzej rokujących nowotworów złośliwych**. W grupie pacjentów z zaawansowanym stadium NDRP obserwuje się bardzo niekorzystne rokowanie, o czym świadczą niski **odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem, wynoszący jedynie 3%**. W przypadku

uogólnionego stadium NDRP (IV stopie) mediana czasu prze ycia pacjentów nie przekracza roku, a ponad 2-letnie prze ycia s niezwykle rzadkie. [1] Niestety, zaawansowane stadium (IIIB i IV) NDRP w momencie diagnozy stwierdza si u wi kszo ci chorych (60%. 85% pacjentów). [1, 3, 4] Mo liwo ci leczenia chorych z **zaawansowanym** rakiem płuca s ograniczone i maj charakter wy ycznie paliatywny. [5] Standardem post powania w I linii leczenia NDRP u chorych bez mutacji EGFR oraz bez rearan acji ALK jest stosowanie dwulekowych schematów zawieraj cych pochodne platyny (najcz ciejs cisplatyn) i leki III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel lub pemetreksed), jednak ich skuteczno jest niska, co najlepiej obrazuje fakt, e pozwalaj na wydłu enie mediany prze ycia ca ykowego zaledwie o oko y 1,5 miesi ca w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym. [6] **Bardzo wysoka zachorowalno na NDRP oraz niezadowolaj ce efekty terapii stosowanych w zaawansowanym stadium tej choroby powoduj , e pojawia si potrzeba uzyskania dost pu do nowych skuteczniejszych terapii zaawansowanego NDRP.** W styczniu 2017 roku Komisja Europejska zatwierdzi y nowe wskazanie rejestracyjne dla pembrolizumabu (Keytruda®), dopuszczaj c preparat do stosowania w 1 linii leczenia zaawansowanej postaci NDRP u chorych z ekspresj bia yka PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, obok ju istniej cego wskazania w terapii przerzutowego czerniaka oraz terapii NDRP od 2 linii. [7, 81, 82]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

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

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

2.2. Epidemiologia

Świat

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i drugim najczęściej występującym u kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 2012 roku na świecie odnotowano 1 825 000 zachorowań na raka płuca. Schorzenie to częściej rozpoznawano u mężczyzn (1 242 000) niż u kobiet (583 000). Liczba zgonów spowodowana rakiem płuca wynosiła natomiast 1 590 000 (1 099 000 wśród mężczyzn i 491 000 wśród kobiet; Tabela 1). Rak płuca występuje częściej w rozwiniętych regionach świata (Europa, obie Ameryki), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka). [8, 9]

Tabela 1.
Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN) [8]

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

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

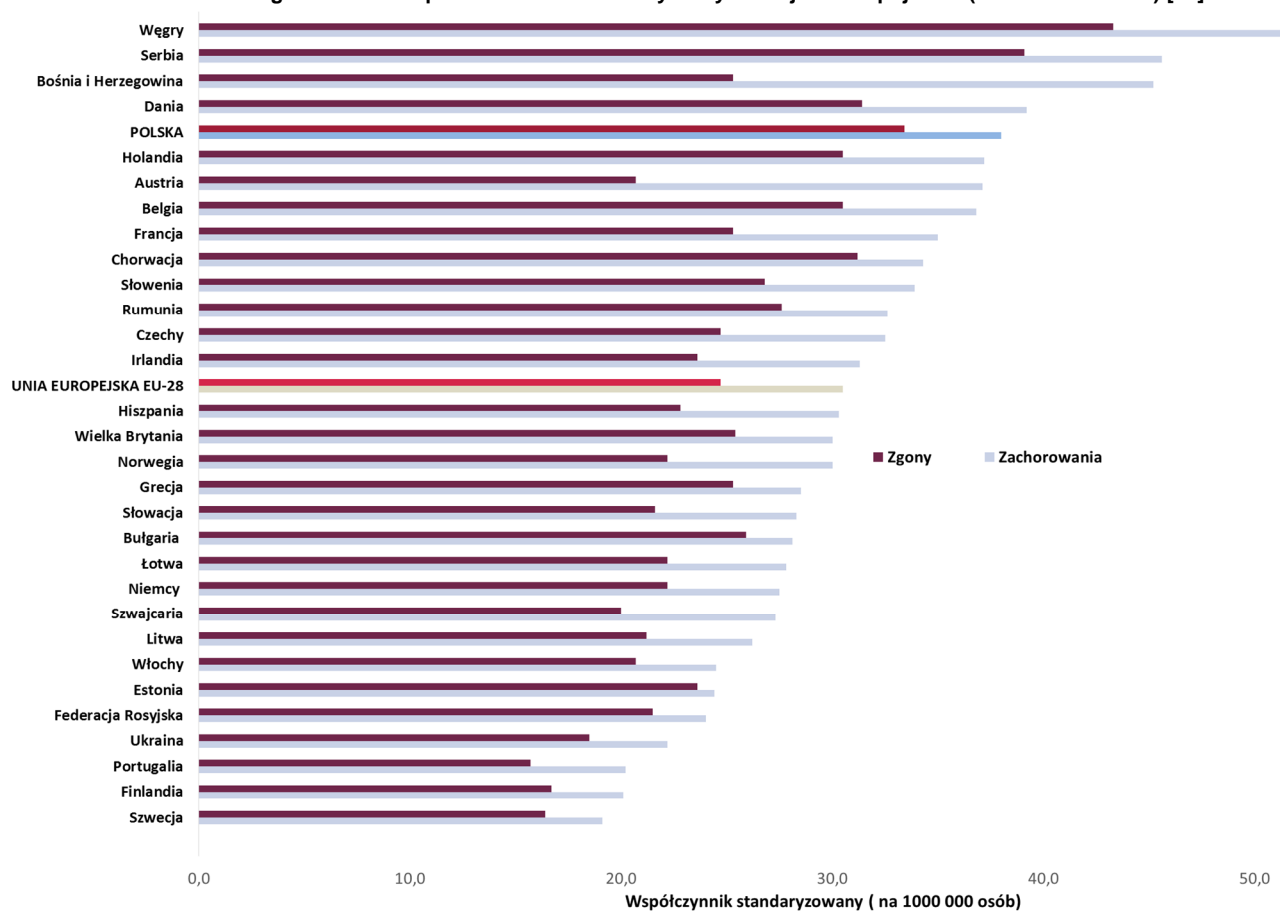
¹ Pozostałe 15% stanowi wymieniany wcześniej rak drobnokomórkowy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy.

Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w Unii Europejskiej (UE, dane dla 28 krajów członkowskich), w 2012 roku odnotowano ponad 312 tys. przypadków zachorowań na raka płuca i ponad 267 tys. zgonów z powodu tego nowotworu, co odpowiada standaryzowanym współczynnikom odpowiednio 30,5/100 tys. osób oraz 24,7/100 tys. osób. Do krajów europejskich o wysokim wskaźniku zachorowań i zgonów należą m.in. Węgry, Serbia, Dania, a także Polska (Rysunek 1). [10]

Rysunek 1.

Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuca w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [10]



Polska

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2013 roku zachorowania na raka płuca stanowią 18,7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w różnym rodzaju (I miejsce) oraz 8,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w różnym rodzaju kobiet (II miejsce za rakiem piersi). Rak płuca stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (odpowiednio 30,6% i 15,9% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi). [2]

W 2013 roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano w Polsce 14 609 zachorowań na raka płuca w różnym rodzaju oraz 6 915 przypadków zachorowań na raka płuca w różnym rodzaju kobiet. W tym samym roku odnotowano 15 981 zgonów spowodowanych rakiem płuca u mężczyzn oraz 6 647 zgonów na ten nowotwór złośliwy u kobiet (Tabela 2). [2]

Nie odnaleziono danych odnośnie do wskaźnika chorobowości raka płuca, jednakże ze względu na krótki czas przeżycia całkowitego chorych z rakiem płuca, najprawdopodobniej jest on zbliżony do wskaźnika zapadalności.

Tabela 2.
Zachorowania i zgony z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2013 roku (KRN) [2]

Płeć	Zachorowalność			Zgony		
	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków rak płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP*	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków rak płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP*
Kobiety	18,3/100 000	6 915	5 878	16,7/100 000	6 647	5650
Mężczyźni	48,1/100 000	14 609	12 418	51,8/100 000	15 981	13 584
Ogółem	31,0/100 000	21 524	18 295	31,6/100 000	22 628	19 234

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

W momencie diagnozy NDRP zaawansowane stadium choroby (IIIB i IV) stwierdza się u co najmniej 60% pacjentów. [3] W zależności od źródła odsetek pacjentów z NDRP w stopniu IIIB/IV wynosi od około 60% do około 80%. [3, 4, 11–13]. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z NDRP (Tabela 2) oszacowano, że liczba pacjentów z zaawansowanym stadium nowotworu może sięgać 12 807 (70%) przypadków. Chorzy, u których stwierdzi się mutację EGFR (około 10–15% pacjentów) lub rearanżację genu ALK (3–7%) stanowią łącznie około 13–22% pacjentów (średnia 18%). [6] Ze względu na wskazanie rejestracyjne ta grupa nie stanowi populacji docelowej dla PEMBR.

Dostępne dane odnoszące się do poziomu ekspresji białka PD-L1 w komórkach NDRP, będącego czynnikiem predykcyjnym leczenia opartego na przeciwciałach anti-PD1 i anti-PD-L1, są ograniczone, co można tłumaczyć faktem, że pomiary ekspresji PD-L1 dokonuje się od niedawna. Dostępne dane wskazują, że ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek występuje u około 23–30% pacjentów z NDRP (Tabela 3).

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

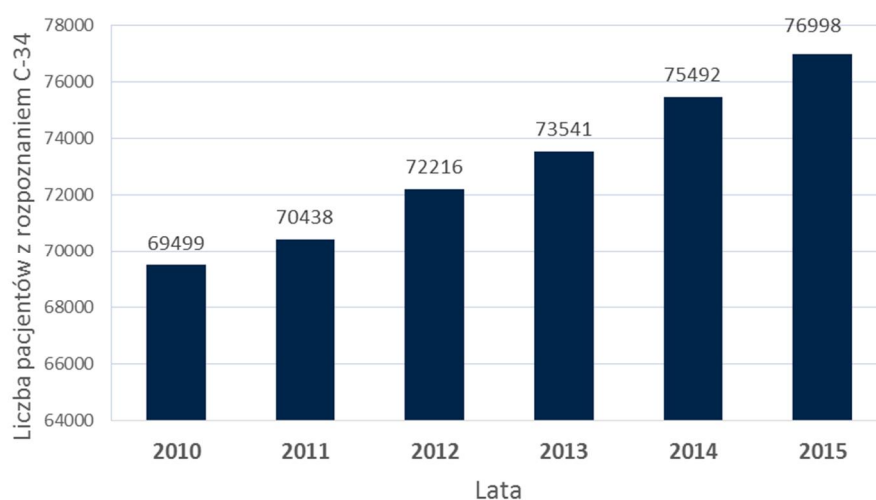
Publikacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
	≥1% komórek	≥5% komórek	≥50% komórek
McLaughlin 2016 [14]		Ogółem: 25%	
D’Incecco 2015 [15]		Ogółem: 45%–50%	
Garon 2015 [16]	60,8%	bd	23,2%
ASCO Annual Meeting 2015 [17]		Ogółem 71%	
Velcheti 2014 [18]		Ogółem: 25-36%	
Herbst 2016 [19]	66%	bd	28%
Reck 2016 [20]	bd	bd	30,2%

Dostępne są także dane dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) dostępne w analizie weryfikacyjnej dla niwolumabu opublikowanej w lipcu

2016 roku przez AOTMiT, dostarczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Należy jednak mieć na uwadze, że dane te nie dotyczą zachorowalności na raka płuca, ale chorobowości i obejmują wszystkich pacjentów bez względu na stadium zaawansowania i linię leczenia. Co ważne, w danych NFZ odsetek pacjentów w stadium zaawansowanym będzie prawdopodobnie niższy, ponieważ pacjenci ci są relatywnie krótko, natomiast pacjenci w mniej zaawansowanych stadiach NDRP mają dłuższe całkowite przeżycie, przez co są uwzględniani w raportach przez kilka kolejnych lat (Rysunek 2). [21]

Rysunek 2.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [21]



Wysokie wskaźniki epidemiologiczne związane z NDRP sprawiają, że nowotwór ten ma duży wpływ na ponoszone koszty, m.in. związane z leczeniem pacjentów, czy koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych. [22]

2.3. Etiologia i patogeneza

NDRP rozwija się z komórek nabłonkowych w wyniku aktywacji onkogenów lub inaktywacji genów supresorowych. [7, 23] Najbardziej znanym czynnikiem wpływającym na zachorowanie na NDRP jest czynne lub bierne palenie tytoniu (działanie rakotwórcze składników dymu tytoniowego). Należy pamiętać, że ryzyko wystąpienia nowotworu płuca jest około 20-krotnie wyższe u palaczy niż u niepalących. Ekspertyzy szacują, że ok. 9 mln Polaków jest uzależnionych od papierosów. Palenie papierosów jest przyczyną 87%. 91% zachorowań na raka płuca u mężczyzn i 57%. 86% u kobiet. Ryzyko wystąpienia raka płuca jest ściśle związane z liczbą wypalanych dziennie papierosów oraz długością trwania nałogu. Pożycie osób uznanych za wieloletnich palaczy umiera o ok. 20-25 lat wcześniej niż osoby niepalące. Zgodnie z badaniami, palenie papierosów wpływa także negatywnie na osoby niepalące. Bierne palenie podnosi ryzyko zachorowania na raka płuca o jedną czwartą, zwiększa także zagrożenie rakiem krtani i przełyku. [5, 24, 26]

Do innych, zewnątrzpochodnych czynników wpływających na ryzyko raka płuca należy również ekspozycja na fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe, do których należą: radon, nikiel, chrom, arsen, azbest i związki węglowodorowe. [5] Na zwiększone ryzyko wystąpienia NDRP wpływa także zły stan powietrza. Według badań organizacji HEAL Polska (ang. *Health and Environment Alliance*) wysoki poziom stężenia pyłu zawieszonego (mieszaniny związków organicznych i nieorganicznych potocznie nazywanej smogiem) pochodzącego z palenisk oraz ruchu samochodowego jest przyczyną co 8. zachorowania na raka płuca w Polsce. [27, 28]

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

2.4. Przebieg choroby i rokowanie

NDRP jak każdy podtyp raka płuca przebiega długo w sposób bezobjawowy, czego skutkiem jest częste rozpoznawanie choroby w wysokim stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe). [29] W przebiegu raka płuca najczęściej występuje długotrwały kaszel lub zmiana charakteru obecnego kaszlu. Pojawia się także uczucie duszności, świszczący oddech, a w kolejnych etapach chrypka i krwioplucie. Objawom tym towarzyszy szybkie męczenie się, utrata masy ciała i apetytu. [22] Szczegółowy opis objawów raka płuca zestawiono poniżej. [29]

Objawy ogólne

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

Objawy związane z naciekaniem guza na sąsiednie struktury klatki piersiowej

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

Objawy związane z przerzutami odległymi

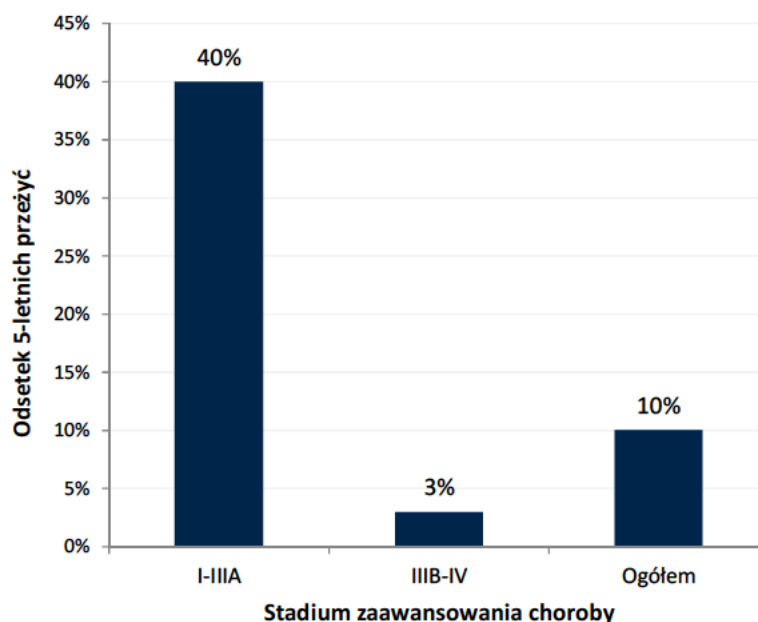
- przerzuty do nadnerczy - zaburzenia wydzielania hormonów nadnerczy we wszystkich formach,
- przerzuty do wątroby – zwykle bez objawów, może pojawić się ból brzucha, żółtaczka,
- przerzuty do kości – bóle kostne, złamania patologiczne, bolesność uciskowa w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej,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

Źródło: [29]

Wysokie wskaźniki epidemiologiczne oraz złe rokowanie u pacjentów z zaawansowanym NDRP wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów. W stadium zaawansowania IIIB lub IV często poza objawami samej choroby, występują dodatkowo choroby współtowarzyszące, a także zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem. Poza pogorszeniem funkcjonowania w aspekcie fizycznym dochodzi do pogorszenia sfery psychicznej i społecznej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuca często odczuwają izolację społeczną, pogorszony nastrój i problemy emocjonalne. Na problemy sfery psychicznej i społecznej duży wpływ ma pogorszenie warunków finansowych pacjentów co jest spowodowane wydatkami związanymi z leczeniem lub też rezygnacją z pracy. Uwzględniając pogorszenie jakości życia pacjentów z rakiem płuca zaleca się poza opieką medyczną także wsparcie psychologiczne zarówno chorych jak i ich rodzin. [30]

Rak płuca uważany jest za jeden z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi w przypadku NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku IV stadium zaawansowania stan sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta. Według szacunków stadium nieoperacyjne NDRP (III lub IV stadium zaawansowania) rozpoznaje się u ok. 60% pacjentów ze zdiagnozowanym NDRP. W grupie pacjentów z zaawansowanym NDRP. Rokowanie zaawansowanego NDRP jest niekorzystne, o czym świadczy niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący jedynie 3% (Rysunek 3). Z kolei u chorych w uogólnionym stadium NDRP (IV) odsetek chorych z 1-rocznym przeżyciem wynosi 16%, mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku, a przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezwykle rzadkie. [1, 31]

Rysunek 3.
Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [1]



2.5. Rozpoznanie

2.5.1. Diagnostyka

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

- biopsję przez ścianę klatki piersiowej (w przypadku zmian obwodowych najbardziej odpowiednią jest biopsja transtorakalna pod kontrolą obrazu tomografii komputerowej),
- biopsję endoskopowa pod kontrolą ultrasonografu (szczególnie przydatna w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia). [1, 5, 29]

Biopsja uznawana jest za inwazyjną metodę diagnostyczną, której przebieg wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak pojawiająca się w 30% przypadków odma opłucnowa, a także krwiopłucie, bolesność i/lub krwiak w miejscu wkłucia, porażenie nerwu międzyżebrowego, krwawienie do jamy opłucnej, zator powietrzny płuca i rozsiew nowotworowy w kanale wkłucia. [32]

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

Tabela 4.
Skala ECOG i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [33]

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

Skala ECOG		Skala Karnofsky'ego	
Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
		30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
		20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
		0	Zgon

Diagnostyka NDRP powinna także uwzględniać badania molekularne. Przy kwalifikowaniu pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR niezbędna jest ocena stanu genu EGFR (obecność aktywującej mutacji), w przypadku oceny możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK zalecane jest przeprowadzenie badań w kierunku rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK). Natomiast przy kwalifikowaniu pacjentów do stosowania immunoterapii (pembrolizumabu) w diagnostyce wymagane jest określenie poziomu ekspresji PD-L1. [1, 5]

W przypadku oceny poziomu ekspresji PD-L1, pobrany w trakcie biopsji materiał (utrwalony w formalinie i zatopiony w bloczku parafinowym) bada się poprzez wykorzystanie techniki immunohistochemii (podanie przeciwciała przeciwko poszukiwanym składnikom preparatu). Wykonując test na obecność PD-L1 niezbędne jest uzyskanie preparatu zawierającego minimum 100 żywych komórek nowotworowych. Może być on przeprowadzony w trakcie pierwotnej diagnostyki, jak i w okresie pomiędzy stosowaniem kolejnych linii leczenia, a jego wynik może determinować dalszą ścieżkę leczenia pacjenta. [34]

2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania

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

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

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

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

Cecha	Charakterystyka
Cecha T	
X	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych: <ul style="list-style-type: none"> • a) Guz o średnicy nie większej niż 2 cm • b) Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm
T2	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, • naciekanie opłucnej trzewnej, • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca. T2a: Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm T2b: Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> • ściana klatki piersiowej, przepona, nerw przeponowy, opłucna śródpiersiowa, osierdzie. lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> • śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, kręgi, ostroga główna lub Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca.
Cecha N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzpłucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/ lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowym po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
Cecha M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych: M1a: Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia, M1b: Przerzuty w odległych narządach

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

Stopień	T	N	M
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0

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

2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

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

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,
- TTP (*time to progression*) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, [35]
- TTR (*time to response*) – czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby. [36]

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

- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby. [36]

Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana jest najczęściej w oparciu o kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Stosowanie kryteriów oceny RECIST zapewnia ustandaryzowanie uzyskanych wyników oraz łatwą komunikację ośrodków, w których prowadzona jest

dana terapia przeciwnowotworowa. Stosowanie kryteriów RECIST może być u pacjentów, u których przeprowadzono badania obrazowe tj. RTG, TK lub MRI (Tabela 7). [36, 37]

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

[5] W oparciu o zmiany objętości mierzalnego lub pomiarowego do oceny nowotworu stosowana jest także ocena Southwest Oncology Group (SWOG; Tabela 7). [5, 38] Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne to zazwyczaj czynniki, które poza swoim skutecznym działaniem przeciwnowotworowym mogą wywoływać zdarzenia niepożądane, które nie są korzystne dla pacjenta.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty kontrolne:

- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej. [39]

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów CTCAE v 4.0 została opracowana w 2010 roku. [40]

Tabela 7.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1, mWHO oraz irRC [35–38, 41]

Punkt końcowy	RECIST 1.1	irRC (mRECIST)	SWOG
Całkowita odpowiedź (CR)	<ul style="list-style-type: none"> zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR. 	<ul style="list-style-type: none"> całkowity zanik wszystkich zmian nowotworowych (mierzalnych lub niemierzalnych, brak wystąpienia nowych) stwierdzony podczas dwóch kolejnych ocen stanu pacjenta, przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> zanik wszystkich mierzalnych zmian, brak nowych zmian oraz nowych objawów choroby
Częściowa odpowiedź (PR)	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR. 	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% spadek objętości guza względem wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), bez wystąpienia nowej zmiany lub progresji choroby
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD. 	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 25% wzrost objętości guza w porównaniu z wartością nadir (najniższa zaobserwowana objętość guza w dowolnym punkcie czasowym), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 50% lub ≥10 cm³ wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, nasilenie ocenianej choroby, ponowne pojawienie się objawów choroby, które zaniknęły lub pojawienie się nowych zmian chorobowych
Stabilna choroba (SD)	<ul style="list-style-type: none"> brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów. 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykazania 50% spadku objętości guza w porównaniu z wartościami z punktu początkowego, brak możliwości wykazania 25% wzrostu objętości guza w porównaniu z wartością nadir. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak kryteriów PR, CR, PD

2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących terapii przeciwnowotworowych. Zaletami OS jest prostota jego pomiaru, istotno kliniczna i jasność w interpretacji wyników. Wadą OS jest natomiast wpływ jakości na niego stosowane kolejne linie leczenia i inne czynniki po prostu związane z chorobą. W celu uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS istotny jest także odpowiedni okres obserwacji, który wynosi zwykle od 5 do 10 lat². Obecnie poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, które powinny być uzyskiwane wcześniej. Ze względu na możliwość rejestracji nowych leków przeciwnowotworowych, one także powinny być silnie związane z pierwotnym punktem końcowym jakim jest OS. [42]

Ze względu na wymienione wyżej znaczenie zależnościami między pierwszym punktem końcowym a jego surogatem poszukiwano opracowań oceniających związek pomiędzy OS i innymi punktami końcowymi (PFS, ORR) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Zidentyfikowano dokumenty obejmujące analizy odnośnie do zastępczych punktów końcowych w terapii zaawansowanego NDRP opublikowane przez FDA (Blumenthal 2015 [43], jeden dokument bazujący na publikacji Blumenthal 2015 (Clarke 2015 [44]), przegląd Nakashima 2016 [45] oraz wytyczne FDA z 2015 roku [46]).

W przeglądzie Blumenthal 2015 przedstawiono wyniki metaanalizy 14 badań randomizowanych dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że istnieje silna korelacja między PFS i ORR ($R^2 = 0,89$), co prawdopodobnie jest związane z tym, że zarówno ORR jak i PFS bazują na ocenie zmiany nowotworowej (np. z zastosowaniem kryteriów RECIST). Natomiast nie ma korelacji między OS i ORR ($R^2 = 0,09$) oraz OS i PFS ($R^2 = 0,08$). Ponadto wykazano, że pacjenci, którzy odpowiadają na leczenie mają dłuższy PFS i OS niż pacjenci nieodpowiadający na terapię (Tabela 8). [43]

W publikacji Clarke 2015, bazującej na danych z publikacji Blumenthal 2015, przedstawiono wyniki liniowej korelacji pomiędzy ORR, PFS i OS. W analizie uwzględniono jednak tylko dane pochodzące z grup eksperymentalnych/badanych, bez uwzględnienia grup kontrolnych z randomizowanych badań klinicznych (RCT) ze względu na ewentualny wpływ fazy *cross-over*. Wyniki analizy wykazały istotnie statystycznie korelację między ORR i OS ($R^2 = 0,74$) oraz ORR i PFS ($R^2 = 0,82$; Tabela 8). [44]

W przeglądzie Nakashima 2016 zaprezentowano wyniki 44 badań RCT uwzględniających 22 709 uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP, stosujących CTH. Celem przeglądu było dokonanie oceny możliwości zastąpienia OS innymi punktami końcowymi tj. PFS, ORR i odsetkiem kontroli choroby (ang. *Disease Control Rate*). Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały

² Warto jednak mieć na uwadze, że w przypadku NDRP czas przeżycia pacjentów rzadko wynosi 5 lat (5-letnie przeżycie wynosi jedynie 3%). [1]

umiarkowaną korelację PFS (HR), ORR i DCR z OS (HR). Korelacja ta nie jest wystraszająca, aby ORR i PFS stanowiły praktyczne punkty zastępcze wobec OS. [45]

Oprócz wyżej opisanych przeglądów systematycznych zidentyfikowano dokument amerykańskiej FDA z 2015 roku, dotyczący zaleceń odnośnie do stosowania punktów końcowych w badaniach składanych do FDA dla leków w terapii zaawansowanego NDRP. W dokumencie tym zaleca się by OS był podstawowym, standardowym punktem końcowym oceniającym efekty kliniczne stosowania leczenia NDRP (Tabela 8). [46]

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

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

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Zródła informacji (data przeszukania)	Oceniwane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Blumenthal 2015 [43]	Analiza zależności między PFS, OS i ORR w zaawansowanym NDRP	Badania złożone w ramach wniosków o rejestrację nowych leków lub aplikacji dla leków biologicznych	OS, PFS, ORR	14 RCT (12 567)	Poziom badań klinicznych ^b : istnieje silna korelacja między PFS i ORR, $R^2 = 0,89$, brak korelacji między OS i ORR, $R^2 = 0,09$ oraz OS i PFS, $R^2 = 0,08$ (prawdopodobna przyczyna braku korelacji: <i>cross-over</i> , rodzaj stosowanego leczenia po progresji oraz długie przeżycie pacjentów po progresji).
Clarke 2015 ^a [44]	Analiza zależności między PFS, OS i ORR w zaawansowanym NDRP	Medline, PubMed, Cochrane EMBASE, 156 and Web of Science (od listopada 2015 roku)	OS, PFS, ORR, DCR	44 RCT fazy III (22 709)	W badaniach uwzględniających jedynie grupy eksperymentalne (grupy badane, nie kontrolne) istnieje silna korelacja liniowa między ORR i OS ($R^2 = 0,74$) oraz między ORR i PFS ($R^2 = 0,82$). Wyniki przemawiają za uznaniem ORR za dobry punkt zastępczy dla OS. Niezbędne jest jednak kontynuowanie badań nad potencjalnymi punktami zastępczymi w NDRP.
Nakashima 2016 [45]	Analiza zależności między OS i PFS, ORR i DCR w zaawansowanym NDRP	x	OS, PFS	bd	PFS, ORR i DCR wykazują umiarkowaną korelację z OS. Najwyższy stopień powiązania z OS wykazują ORR, a następnie PFS. Poziom korelacji nie umożliwia jednak zastąpienia OS.
FDA 2015 [46]	Rekomendacje dotyczące stosowania konkretnych punktów końcowych w ocenie efektów leczenia zaawansowanego i rozsialego NDRP	x	OS, PFS	bd	W badaniach nad NDRP podstawowym punktem końcowym powinno być OS.

DCR – odsetek kontroli choroby (ang. DISEASE Control Rate), R^2 – współczynnik korelacji

a) Opierano się o dane z publikacji Blumenthal 2015.

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

2.6.3. Metody leczenia

Leczenie NDRP jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania nowotworu oraz innymi czynnikami, jak stan sprawności pacjenta, czy występowanie wskaźników predykcyjnych (mutacje, ekspresja szczególnych białek na powierzchni komórek).

Podstawową formą leczenia NDRP we wczesnym stopniu zaawansowania (I i II lub w niektórych przypadkach stopnie IIIB) jest leczenie chirurgiczne. Bardziej zaawansowane stadia choroby w zdecydowanej większości przypadków nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego. [1, 5] Radykalna radioterapia (RTH) jest opcją terapeutyczną, którą stosuje się w przypadku stopnia zaawansowania IIIB. Objętość napromieniowywania ogranicza się do obszaru guza oraz zajętych węzłów chłonnych i ródpiersia. W sytuacji, gdy pacjenci nie kwalifikują się do stosowania radykalnej RTH (stopień sprawności 2 wg skali Zubroda-WHO/ECOG, obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zapalenie, znaczny ubytek masy, współwystępowanie innych chorób) rozważaną opcją leczenia jest paliatywna RTH lub paliatywna chemioterapia. Paliatywna RTH jest standardem postępowania w leczeniu pacjentów, u których występują bolesne przerzuty do kości lub nieoperacyjne, objawowe przerzuty do mózgu oraz u znacznej części pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP. [5] U pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB można stosować RTH w połączeniu z chemioterapią (R-CTH). R-CTH przynosi korzyści odnośnie do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, ale z drugiej strony prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych. [5]

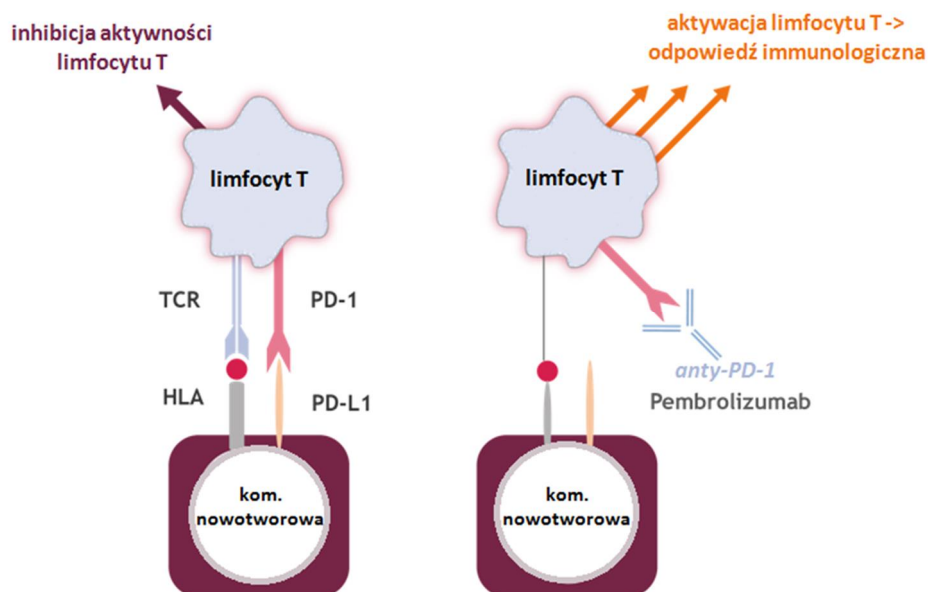
Chemioterapia (CTH) może być stosowana w skojarzeniu z RTH (stopień zaawansowania IIIB) lub stanowi pojedynczą opcję leczenia pacjentów z NDRP (stopień zaawansowania IIIB, w ramach którego nie można zastosować RTH oraz stopień zaawansowania IV). Zastosowanie paliatywnej CTH w leczeniu zaawansowanego NDRP możliwe jest u pacjentów będących w dobrym stanie sprawności, z prawidłową masą ciała i bez chorób współistniejących. Standardowe leczenie I linii obejmuje najczęściej zastosowanie dwulekowych schematów leczenia, złożonych z pochodnej platyny (cisplatyny lub karboplatyny) w połączeniu z innym lekiem cytostatycznym m.in. z docetakselem, paklitakselem, gemcytabiną, pemetrekselem lub winorelbina. W przypadku niektórych pacjentów, najczęściej w podeszłym wieku i/lub w gorszym stanie sprawności, stosuje się monoterapię z pominięciem pochodnej platyny. [5, 47]

Leczenie zaawansowanego NDRP u chorych z obecnością mutacji EGFR z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu jest relatywnie nowym podejściem terapeutycznym. Z kolei u pacjentów z wykrytą rearanacją genu ALK, aktywno wykazuje kryzotynib, będący doustnym inhibitorem kinazy ALK. [7, 23]

W ostatnim czasie w leczeniu zaawansowanego NDRP (stadium IIIB lub IV) istnieje możliwość zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych tj. pembrolizumabu lub niwolumabu. Oba leki działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, blokując ich interakcję z ligandami PD-L1 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. U pacjentów nie leczonych receptorem PD-1 po połączeniu

z ligandem PD-L1 przekazuje sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez połączenie z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywności limfocytów T i umożliwia ich działanie przeciwnowotworowe (Rysunek 4). Ze względu na specyficzne działanie przeciwciała anti-PD1 ekspresja białka PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych wydaje się być czynnikiem predykcyjnym tego typu leczenia, stąd przed rozpoczęciem terapii niezbędne jest przeprowadzanie testów w kierunku oceny poziomu ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. [7, 23, 41, 48]

Rysunek 4.
Schemat działania pembrolizumabu. źródło: [48]



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

3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 12 opracowań zawierających zalecenia dotyczące leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym NDRP (stopień zaawansowania IV), u których nie stwierdzono obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące I linii leczenia pacjentów bez mutacji EGFR lub bez rearanżacji ALK lub nieznanym statusem genu EGFR lub rearanżacji ALK

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2014	[5]
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	[6]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym NDRP (w IV stopniu zaawansowania)	2016	[49]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH opartą na związkach platyny w I linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	2008	[50]
	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP	2009	[51]
	Ocena skuteczności stosowania nab-paklitakselu w leczeniu uprzednio nieleczzonego NDRP	2015	[52]
	Ocena skuteczności stosowania necitumumabu w leczeniu uprzednio nieleczzonego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o typie płaskonabłonkowym.	2016	[53]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia NDRP	2014	[54]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania	2015	[55]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia NDRP	2016	[56]
Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w IV stopniu zaawansowania	2013	[57]
Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia dotyczące systemowego leczenia zaawansowanego NDRP	2016	[58]

Autorzy wiążą wybór między odnalezionych wytycznych, zaznaczają, że wybór między innymi ciężej strategii leczenia NDRP jest pochodną wielu czynników takich jak:

- wiek pacjenta,
- stan sprawności,
- występowanie chorób towarzyszących,
- typ histologiczny nowotworu,
- obecność mutacji genetycznych lub zaburzeń molekularnych. [1, 3, 15, 17]

Leczenie pacjentów z przerzutowym NDRP (IV stopień zaawansowania) ma charakter paliatywny. [5] W polskich wytycznych (PTOK 2013, PGE 2014) dokładnie określono kryteria rozpoczęcia leczenia IV stopnia zaawansowania NDRP za pomocą paliatywnej CTH, które obejmują:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0-1 wg skali WHO lub co najmniej 70 w skali Karnofsky'ego, w dokumencie PGE 2014 zaznaczono, że rozpoczęcie leczenia paliatywnego możliwe jest również u wybranych pacjentów ze stanem sprawności równym 2),
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia,
- brak poważnych chorób współistniejących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia,
- wydolność układu krwiotwórczego, w tym nerek, układu sercowo-naczyniowego i oddechowego,
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (preferowana ocena mierzalnych zmian, kryteria RECIST). [5, 55]

U pacjentów z przerzutowym NDRP bez obecności mutacji EGFR/rearangeacji ALK, w ramach I linii leczenia systemowego wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie dwulekowych schematów opartych na pochodnej platyny w połączeniu z lekiem III generacji. W przypadku polskich wytycznych, preferowaną pochodną platyny jest cisplatyna (karboplatyna jest zalecana w przypadku przeciwwskazań do stosowania cisplatyny). Pozostałe wytyczne wskazują zarówno na cisplatynę jak i na karboplatynę. Do leków III generacji należą:

- winorelbina,
- gemcytabina,
- paklitaksel,
- pemetreksed.
- docetaksel. [1, 2, 3, 15, 17]

Wytyczne PTOK 2013, NCCN 2016 i CCO 2016 uwzględniają również w swoich zaleceniach skojarzenie pochodnej platyny z etopozydem. [49, 55, 56] Możliwą opcją leczenia przerzutowego NDRP, którą wymieniają ESMO, NCCN i ASCO jest skojarzenie pochodnej platyny z paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą (nab-paklitakselem). [5, 56]

W doborze między innymi ciężkiego schematu leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania, dużą rolę odgrywa typ histologiczny nowotworu. Wszystkie wytyczne ograniczają stosowanie pemetreksedu do NDRP

o typie innym niż płaskonabłonkowy. [5, 49, 51, 54, 58]. Wytyczne opracowane przez NCCN i AHS zaznaczają, że skojarzenie cisplatyny i gemcytabiny jest preferowane (lepsza skuteczność w porównaniu ze skojarzeniem cisplatyna + pemetreksed) w przypadku NDRP o płaskonabłonkowym typie histologicznym. [56, 57]

Amerkańskie wytyczne (NCCN, ASCO) wskazują na możliwość leczenia pacjentów w stopniu zaawansowania IV NDRP z wykorzystaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z dwulekowym schematem CTH. Z kolei polskie wytyczne nie zalecają leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH, a także nie rekomendują terapii z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z CTH ze względu na niski dodatkowy korzyść oraz wysoką toksyczność takiej terapii. [5, 50, 54, 56]

W najnowszych wytycznych NCCN uwzględniono również zalecenie dotyczące pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek. U takich pacjentów zalecane jest zastosowanie pembrolizumabu. [56]

Brytyjska agencja NICE negatywnie odnosi się do możliwości stosowania terapii skojarzonej z zastosowaniem nectinumabu, gemcytabiny oraz cisplatyny w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z NDRP o typie płaskonabłonkowym ze stwierdzoną ekspresją EGFR. Decyzję uzasadniono niskim rozpowszechnieniem testowania pacjentów pod kątem obecności ekspresji EGFR. [54]

Tabela 10.

Wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany NDRP w I linii leczenia u pacjentów bez mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK lub nieznanym statusem genu EGFR lub rearanżacji ALK

Towarzystwo/ organizacja	Dokument	Terapie zalecane*	Terapie niezalecane
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP [5]	<ul style="list-style-type: none"> • CIS + DCT, • CIS + ETO, • CIS + GEM, • CIS + PAC, • CIS + PMX, • CIS + WIN. 	<p>W przypadku przeciwwskazań do CIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB + DCT, • CRB + ETO, • CRB + PMX, • CRB + WIN. <p>• BEW + CTH, • CET + CTH, • CRB + GEM.</p>
Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP i międzybłoniaku opłucnej – dokument wg stanu wiedzy z listopada 2013 roku [6]	<p>Pacjenci z PS: 0–1 (oraz wybrani pacjenci z PS2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS + GEM, • CIS + DCT, • CIS + PAC, • CIS + PMX, • CIS + WIN. 	<p>Wybrani pacjenci >70 r.ż. i PS:0–1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy dwulekowe (w tym schematy bez pochodnej platyny) <p>Wybrani pacjenci >70 r.ż. i PS2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GEM, • WIN. <p>x</p>
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w przerzutowym NDRP [49]	<p>Pacjenci <70 r.ż. (PS:0–1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS + DCT • CIS + GEM • CIS + PMX** • +/- BEW w skojarzeniu ze wszystkimi schematami** • CRB + PAC^a (dla typu płaskonabłonkowego), • CRB + nab-PAC^a (dla typu płaskonabłonkowego) 	<p>Pacjenci <70 r.ż. z PS2 lub >70 r.ż. (PS:0–2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dwulekowa CTH oparta na CRB • DCT, • GEM, • PMX** • WIN. <p>x</p>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksedu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP [51] • bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH opartą na związkach platyny w I linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego NDRP [60] • necitumumabu w leczeniu uprzednio nieleczzonego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o typie płaskonabłonkowym. [53] 	<ul style="list-style-type: none"> • CIS + PMX** • Brak wydanych zaleceń dotyczących stosowania terapii z zastosowaniem pochodnej platyny i BEW w NDRP (o histologii innej niż dominująca płaskonabłonkowa) wynikający z braku przedstawienia wystarczających dowodów co do efektywności. 	<p>NDRP o typie płaskonabłonkowym i z ekspresją EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • necitumumab w skojarzeniu z GEM + CIS

Towarzystwo/ organizacja	Dokument	Terapie zalecane*	Terapie niezalecane	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia NDRP	<ul style="list-style-type: none"> • CIS + DCT, • CIS + GEM, • CIS + PAC, • CIS + PMX** • CIS + WIN. 	x	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania [55]	<p>Pacjenci z PS: 0–1 (oraz wybrani pacjenci z PS2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS + DCT, • CIS + PAC, • CIS + PMX** • CIS + WIN, • CRB + DCT. • CRB + nab-PAC, • CRB + PAC +/- BEW^b • CRB + PMX** +/- BEW^b 	<p>Pacjenci z PS2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wymienione wyżej terapie dwulekowe lub monoterapia 	x
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia NDRP [56]	<p>Pacjenci z PS:0–1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEW + CRB + PAC^{c, d} • BEW + CRB + PMX^{c, d} • BEW + CIS + PMX^{c, d} • CIS/CRB + DCT, • CIS/CRB + ETO, • CIS/CRB + GEM, • CIS/CRB + PAC, • CIS/CRB + PMX, • CRB + nab-PAC, • GEM + DCT, • GEM + WIN. 	<p>Pacjenci z PS2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB + DCT, • CRB + ETO, • CRB + GEM, • CRB + nab-PAC, • CRB + PAC, • DCT, • GEM, • GEM + DCT, • GEM + WIN, • nab-PAC, • PAC, • PMX** <p>Pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w ≥50% komórek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR 	x
Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w IV stopniu zaawansowania [57]	<p>Pacjenci z PS:0–2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS + DCT, • CIS + GEM, • CIS + PAC, • CIS + PMX, • CIS + WIN. 	<p>Pacjenci z PS2 lub pacjenci ≥65 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCT, • GEM, • PAC, • PMX, • WIN. 	x

Towarzystwo/ organizacja	Dokument	Terapie zalecane*	Terapie niezalecane
Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego zaawansowanego NDRP [58]	Pacjenci z PS:0–1: • BEW + CRB + PAC (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań dla BEW) Pacjenci z PS: 0–2: • CIS/CRB + DCT, • CIS/CRB + ETO (rak neuroendokryny) • CIS/CRB + GEM, • CIS/CRB + PAC, • CIS/CRB + PMX** , • CIS + WIN, • CRB + nab-PAC. Terapie dwulekowe bez pochodnej platyny*** (pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny)	Pacjenci z PS2: • Terapia skojarzona (jak w przypadku PS0–2) lub terapia jednolekowa x

*Nie wskazano jednego, preferowanego schematu leczenia, więc zalecane terapie przedstawiono w porządku alfabetycznym.

** z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP

*** Nie podano konkretnych schematów

ETO – etopozyd, GEM – gemcytabina, nab-PAC – nanocząsteczkowy kompleks paklitakselu z albuminą; PAC – paklitaksel, PMX – pemetreksed, WIN – winorelbina; PS – stan sprawności (ang. *performance status*)

a) W przypadku NDRP o niepłaskonabłonkowym typie histologicznym, pochodną platyny, stosowaną z wyboru jest cisplatyna.

b) Dodanie BEW do schematu zalecane w przypadku braku przeciwwskazań (nieprawidłowa wydolność narządowa, występowanie krwioplucia, PS>1).

c) BEW należy stosować do wystąpienia progresji.

d) Stosowanie BEW nie jest zalecane w przypadku pacjentów o innej histologii niż niepłaskonabłonkowy NDRP oraz u pacjentów, u których występowało w przeszłości krwioplucie.

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 I linii zaawansowanego NDRP z wykluczeniem opcji zalecanych dla chorych z mutacją EGFR/rearancją ALK.

Wszystkie terapie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej są aktualnie zarejestrowane w Polsce, wikszość z nich zostaje zarejestrowana przez EMA w ramach procedury centralnej (Tabela 11).

Tabela 11.
Status rejestracyjny leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP

Substancja	Produkt leczniczy ^a	Data pierwszej rejestracji (UE/Polska)	Wskazanie rejestracyjne obejmujące NDRP
Pembrolizumab	Keytruda	17.07.2015 (UE) [59]	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest wskazany do stosowania w leczeniu 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. [59] [do aktualizacji po opublikowaniu ChPL]
Cisplatyna	Cisplatin Teva, Cisplatin Caduceus, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Kabi, Cisplatin Strides, Cisplatinum Accord	30.07.2009 (Cisplatin Teva, UE) [60]	Cisplatyna jest przeznaczona do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP [60]
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe, Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Actavis, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Kabi, Carboplatin Pfizer	27.10.1999 (Carboplatin-Ebewe, PL) [61]	Brak wskazania rejestracyjnego w NDRP (ChPL)
Bewacyzumab	Avastin	12.01.2005 (UE) [62]	Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu 1 linii u dorosłych pacjentów z NDRP nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu I linii NDRP u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [62]
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, Tolnixa, Qvidadotax	27.11.1995 (Taxotere, PL) [63]	Docetaksel jest wskazany w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu [63]
Etopozyd	Etoposid Actavis, Etoposid Ebewe, Etoposide Kabi, Etopozyd Accord	18.06.2013 (Etoposid Actavis, UE) [64]	Brak wskazania rejestracyjnego 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, UE) [65]	Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie 1 linii u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii. [65]
Paklitaksel	Paclitaxel Hospira, Paclitaxel Kabi, Abraxane, Paclimedac, Paclitaxel Dr. Schlichtiger, Paclitaxel-Ebewe Paclitaxelum Accord, Paclitaxelum TEVA, Sindaxel	31.03.2005 (Paclitaxel Hospira, UE) [66]	Paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną, jest wskazany w leczeniu NDRP u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii [66]
Nab-paklitaksel	Abraxane	11.01.2008 (UE) [67]	Produkt leczniczy Abraxane w skojarzeniu z karboplatiną wskazany jest w leczeniu I linii NDRP u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii [67]
Pemetreksed	Alimta, Pemetrexed Adamed, Ciambra, Pemetrexed Lilly, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Hospira	20.09.2004 (Alimta, UE) [68]	<p>Pemetreksed wskazany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z cisplatyną jako leczenie 1 linii 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 2 linii u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [68]
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorayne	17.07.2002 (Navelbine, UE) [69]	Winorelbina jest wskazana w leczeniu NDRP (3. lub 4. stadium) [69]

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

4.2. Status refundacyjny w Polsce

W ramach niniejszego rozdziału dokonano analizy aktualnie finansowanych w Polsce form i metod leczenia zaawansowanego NDRP:

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

W Polsce w terapii I linii zaawansowanego NDRP z obecnością ekspresji PD-L1, bez obecności rearranżacji ALK lub mutacji EGFR aktualnie w Polsce refundowana jest większość schematów zalecanych do stosowania przez wytyczne praktyki klinicznej, w tym schematy dwulekowe zawierające cztery platyny i leki III generacji. Opcjami nier refundowanymi w Polsce w terapii NDRP są bevacyzumab oraz nab-paklitaxel. [70]

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

Program obejmuje leczenie I, II lub III linii. W ramach programu możliwe jest wykorzystanie jednej z poniższych substancji czynnych:

- pemetreksedu (I i II linia leczenia),
- erlotynibu (I i II linia leczenia),
- gefitynibu (I i II linia leczenia),
- kryzotynibu (II lub III linia leczenia). [70]

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy opisano tylko program z wykorzystaniem substancji czynnej pemetreksed.

I linia leczenia

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej pemetreksed kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem nowotworu w stopniu zaawansowania IIIB (wyjątek stanowi przypadek, w którym możliwe jest zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii) lub IV o typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkokomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych. [70]

II linia leczenia

Do programu lekowego z wykorzystaniem pemetreksedu kwalifikowani są dorośli pacjenci z nowotworem w stopniu zaawansowania IIIB (wyjątek stanowi przypadek, w którym możliwe jest zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii) lub IV o typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkokomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych, u których stosowano wielolek CTH z udziałem pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 r. . . wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny). U

pacjentów niezbędne jest wykazanie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej CTH (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co najmniej 3 miesiące) oraz progresji choroby po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia. [70]

Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34)

Program obejmuje leczenie pacjentów z potwierdzeniem obecności mutacji aktywującej EGFR. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie przedstawiono szczegółowego opisu programu. [70]

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

W ramach katalogu chemioterapii finansowana jest większość leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Tabela 12), w tym cisplatyna i karboplatyna oraz chemioterapeutyki zaliczane do III generacji (tj. winorelbina, gemcytabina, paklitaksel oraz docetaksel) z wyjątkiem pemetreksedu, który dostępny jest w ramach programu lekowego. [70]

Tabela 12.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku [70]

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

OD – odpłatność; B – bezpłatnie dla pacjenta

4.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu NDRP w I linii. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH). Poniżej zaprezentowano wyniki przeszukania dla przeciwciał anty-PD-L1 oraz pemetreksedu.

Pembrolizumab

Zagadnienie finansowania pembrolizumabu w I linii leczenia NDRP u pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 jest rozważane obecnie przez agencję NICE. [71]

Niwolumab

Żadna z uwzględnionych agencji nie wydała rekomendacji dotyczącej finansowania niwolumabu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP.

Pemetreksed

Finansowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia NDRP pozytywnie oceniły agencje: AOTMiT, NICE, SMC oraz HAS. Wszystkie rekomendacje ograniczają stosowanie pemetreksedu do pacjentów, u których występuje nowotwór o niepłaskonabłonkowej histologii. [51, 72–74]

Tabela 13.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych stosowanych w I linii NDRP

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Pembrolizumab	BR	W toku [71]	BR	BR	BR	BR
Niwolumab	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Pemetreksed	PR ^a [75]	PR ^a	PR ^a [73, 76]	PR ^a [74]	BR	BR

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja
a) W skojarzeniu z cisplatyną w NDRP o histologii gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego.

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

Odnaleziono jedno badanie mające na celu ocenę aktualnej praktyki klinicznej w terapii I linii zaawansowanego NDRP (badanie FRAME). W ramach badania prospektywnego od kwietnia 2009 roku do lutego 2011 roku zbierano dane odnośnie do leczenia I linii NDRP uzyskane od lekarzy specjalistów z zakresu onkologii i pulmonologii. Dane pochodziły od specjalistów z 2010 rodków z 11 krajów europejskich, w tym z 7 polskich o rodków. Łącznie badanie obejmowało 1567 chorych, w tym 118 pacjentów z Polski. Lekarze wypełniali kwestionariusze odpowiadające na pytania dotyczące charakterystyki pacjentów z uprzednio nieleczonym NDRP oraz wskazywali przypisaną im terapię I linii. Spośród 118 pacjentów, u 112 (95%) zastosowano jeden ze standardowych schematów dwulekowej chemioterapii zawierającej związek platyny oraz winorelbina (65%), pemetreksed (20%), gemcytabin (12%) lub paklitaksel (3%). Nie podano natomiast informacji odnośnie do schematów zastosowanych u pozostałych 6 chorych. Dostępne są jedynie informacje jakie terapie oprócz wymienionych podawano pacjentom w ramach całego badania (etopozyd, topotekan, ifosfamid, irynotekan, radioterapia), jednak nie są to dane obejmujące wyłącznie polskich chorych. [77]

Nie odnaleziono nowszych danych obejmujących informacje odnośnie do terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego NDRP w Polsce.

6. WST PNA ANALIZA KLINICZNA

6.1. Cel i metodyka wst pnej analizy klinicznej

W ramach wst pnej analizy klinicznej (WAK) zidentyfikowano jedno badanie randomizowane III fazy (KEYNOTE-024), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) ze standardow terapi stosowan (SoC) w I linii przerzutowego NDRP. Do badania wyciono chorych, u których potwierdzono obecność ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS \geq 50%). Kryterium wykluczającym pacjentów z badania była obecność aktywującej mutacji EGFR lub obecność rearranacji genu ALK. [20]

Pacjenci w ramach chemioterapii standardowej otrzymali schematy zawierające związki platyny w skojarzeniu z pemetreksedem³ (68%), gemcytabin (21%) lub paklitakselem (11%). [20] Analiza aktualnej praktyki klinicznej (Rozdz. 5) wykazała, że w Polsce w terapii I linii zaawansowanego NDRP stosuje się schematy zawierające związki platyny w połączeniu z winorelbina (65%), pemetreksedem (20%), gemcytabin (12%) lub paklitakselem (3%). [77]

W związku z powyższym w ramach WAK przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa najczęściej stosowanego schematu w ramieniu SoC badania KEYNOTE-024 (tj. PMX + CIS/CRB) na tle innych dwulekowych schematów chemioterapii stosowanych w terapii I linii zaawansowanego NDRP.

Analizę oparto o wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w I linii leczenia chorych z przerzutowym NDRP, w tym m.in. dwulekowych schematów chemioterapii zawierających związki platyny oraz pemetreksed (PMX), docetaksel (DCT), paklitaksel (PAC), winorelbina (WIN) lub gemcytabin (GEM). Przegląd systematyczny oraz metaanalizę sieciową przeprowadziła firma *Precision Health Economics* na zlecenie firmy Merck Sharp & Dohme Corp. Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej obejmujące porównanie dwulekowej chemioterapii zawierającej PMX z dwulekowymi schematami zawierającymi DCT/PAC/WIN/GEM. [78] [DANE POUFNE]

Ponadto w celu zweryfikowania i potwierdzenia uzyskanych wyników metaanalizy sieciowej poszukiwano opublikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących oceny skuteczności schematów zawierających PMX w porównaniu z innymi schematami chemioterapii standardowej.

³ Pemetreksed stosowano wyłącznie u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP.

6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Do analizy opracowanej na zlecenie Merck Sharp & Dohme Corp. włączono 79 publikacji (54 publikacje główne oraz 25 publikacji wtórnych). [78] [DANE POUFNE]

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że schematy zawierające PMX w sposób znamieny statystycznie przyczyniają się do wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu ze schematem zawierającym WIN oraz do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu ze schematami z użyciem związków platyny i GEM lub PAC (Tabela 14). [78] [DANE POUFNE]

Tabela 14.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania CIS/CRB + PMX vs inne dwulekowe schematy chemioterapii w I linii leczenia pacjentów z NDRP [dane poufne]

Porównanie	PFS		OS	
	HR [95%CrI]	Wartość p	HR [95%CrI]	Wartość p
CIS/CRB + PMX vs CIS/CRB + GEM/PAC	0,91 [0,84; 0,98]	<0,05	0,94 [0,87; 1,01]	NS
CIS/CRB + PMX vs CIS/CRB + DCT	0,94 [0,84; 1,05]	NS	0,92 [0,83; 1,03]	NS
CIS/CRB + PMX vs CIS/CRB + WIN	0,92 [0,81; 1,05]	NS	0,89 [0,80; 0,99]	<0,05

CIS – cisplatyna; CRB – karboplatyna; CrI – (ang. *credible interval*); DCT – docetaksel; GEM – gemcytabina; PAC – paklitaksel; PMX – pemetreksed; WIN – winorelbina

Zbliżone wyniki uzyskano w ramach dwóch opublikowanych przeglądach systematycznych (Pilkington 2015, Li 012). Do analizy w ramach przeglądu systematycznego Pilkington 2015 włączono 23 badania kliniczne, na podstawie których wykazano, że schemat PMX + CIS/CRB wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w porównaniu z GEM + CIS/CRB (HR = 0,85; 95%CI [0,74; 0,98]), natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX a WIN, PAC lub DOC stosowanymi w połączeniu ze związkami platyny. [79]

Z kolei w przeglądzie systematycznym Li 2012 wykazano, że zastosowanie schematu PMX + CIS/CRB niezależnie od typu histologicznego NDRP wiązało się z wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z innymi dwulekowymi schematami CTH zawierającymi związki platyny (HR = 0,91; 95%CI [0,83; 1,00], p = 0,04). [80]

6.3. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej można wnioskować, że PMX stosowany w I linii leczenia w skojarzeniu ze związkami platyny wydaje się być co najmniej równie skuteczny, jak terapie zawierające związki platyny oraz DCT, PAC, WIN lub GEM.

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (pembrolizumab) oraz potencjalnych komparatorów, zidentyfikowanych na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej, aktualnego statusu refundacyjnego w Polsce oraz analizy aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. chemioterapii standardowej zawierającej związki platyny (cisplatyna, karboplatyna) oraz jeden z leków III generacji (winorelbina, pemetreksed, docetaksel, gemcytabina lub paklitaksel).

7.1. Pembrolizumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 18). [7]

Mechanizm działania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza. [7]

Postać farmaceutyczna

50 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji. Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Liofilizowany proszek barwy białej lub prawie białej. [7]

25 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Jedna fiołka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każde ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białego roztwór o pH 5,2 - 5,8. [7]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. [7]

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. [7]

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną. [7]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. [7]

Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca Pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca należy kwalifikować do leczenia na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem. [7]

Produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. [7]

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA to:

- 200 mg w leczeniu NDRP u pacjentów niestosujących wcześniej chemioterapii;
- 2 mg/kg mc. w leczeniu NDRP u pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię lub w leczeniu czerniaka. [7]

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. [7]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [7]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 15.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [7]

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

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Keytruda® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda® zostało poszerzone o NDRP w ≥II linii leczenia decyzją Komisji Europejskiej z 29 lipca 2016 roku. Natomiast 27 stycznia 2017 roku Komisja Europejska wydała zgodę na poszerzenie wskazania rejestracyjnego o NDRP w I linii leczenia. [7, 81, 82]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. [70]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem pembrolizumabu jest Keytruda®, którego wytwórcą jest Schering-Plough Labo NV. [83]

7.2. Terapia standardowa

7.2.1. Cisplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01. [60, 84, 85]

Mechanizm działania

Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki [cis-diaminadichloroplatyna (II)]. Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzywych wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA. [60, 84, 85]

Chociaż najwłaściwszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym uszkodzenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwalniające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzną fazowo dla cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozy. [60, 84, 85]

Postać farmaceutyczna

Produkt Cisplatin Teva: przezroczysty, jasno żółty roztwór, pozbawiony widocznych cząstek. koncentrat do sporządzenia 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 sporządzenia roztworu do infuzji. [60]

Produkt Cisplatin-Ebewe: przezroczysty, bezbarwny roztwór. koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Cisplatin-Ebewe 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny (Cisplatinum): 1 fiolka z 10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji. [84]

Produkt Cisplatinum Accord: przezroczysty, bezbarwny do bladego żółtego roztwór, w fiolce z oranżowego szkła (typu I), zasadniczo wolny od cząstek stałych. koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Cisplatinum Accord 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny:

- 1 fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 10 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 25 ml koncentratu zawiera 25 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 50 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 100 ml koncentratu zawiera 100 mg cisplatyny. [85]

Wskazania do stosowania

Cisplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka j. der.,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka p. cherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego pęskonabłonkowego 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. [60, 84, 85]

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. [60, 84, 85]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawki cisplatyny zależą 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/dob 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. [60, 84, 85]

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć. [60, 84, 85]

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin. [60, 84, 85]

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 wyciągnięty diurez 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). [60, 84, 85]

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. [60, 84, 85]

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny:

- wlew do żyły kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin. [60, 84, 85]

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Diurez wymuszony można osiągnąć podając do żyły 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeżeli czynny nerek jest prawidłowy. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała. Pacjent musi pić dużą ilość płynów przez 24 godziny po wlewie do żyły cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu. [60, 84, 85]

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 różniączce,
- u pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę (stosowana profilaktycznie),
- u pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia związane z nefrotoksycznością, neurotoksycznością i ototoksycznością, ponieważ mogą się one kumulować. [60, 84, 85]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny (Tabela 16)

Tabela 16.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [60, 84, 85]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, hiponatremia, ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, zaburzenia słuchu (może być nieodwracalne i czasami jednostronne), ototoksyczność (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 (mocznicą lub bezmocz), hiperurykemia (bezobjawowa lub jako dna moczanowa), gorączka;	Zakażenia, 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), neurotoksyczność (neuropatia obwodowa najczęściej dwustronna i czuciowa, objaw Lhermitte'a, neuropatia autonomiczna, mielopatia rdzenia kręgowego, utrata smaku, ograniczone odczuwanie dotyku, pozagąłkowe 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 toksyczność 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, miejscowy obrzęk i ból;

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. [60]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.11. [70]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 17.

Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [70]

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.

Preparat	Wytwórca
Cisplatinum Accord	Astron Healthcare Limited

7.2.2. Karboplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02. [61, 86–88]

Mechanizm działania

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatiny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA, wykazano podobieństwo mechanizmów działania. Karboplatyna, podobnie jak cisplatiną wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA”. [61]

Postać farmaceutyczna

Produkt Carboplatin Accord: przezroczysty, bezbarwny do lekko jasnożółtego roztwór, wolny od cząstek stałych–koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Carboplatin Accord 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. [86]

Produkt Carboplatin-Ebewe: przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór–koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. 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. [61]

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. [87]

Produkt Carboplatin Pfizer: przezroczysty, bezbarwny do jasno żółtego roztwór do wstrzykiwa . Carboplatin Pfizer 10 mg/ml zawiera 1 ml roztworu zawieraj cego 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. [88]

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 wcze niej otrzymywały schematy leczenia zawieraj ce cis platyn lub je li leczenie innymi lekami okazało si nieskuteczne),
- drobnokomórkowego raka płuca. [61, 86. 88]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłow czynno ci nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m² pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie do ylnym trwaj cym od 15 do 60 minut. Leczenia nie nale y powtarza wcze niej ni 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. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopie sprawno ci pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poni ej 80 wg skali Karnofsky'ego) zaleca si zmniejszenie pocz tkowej dawki o 20. 25%. [61, 86]

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca si okre lenie najni szych warto ci wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznacze w trakcie pocz tkowych kursów leczenia karboplatyn . [61, 86]

Do przygotowania lub podawania karboplatyny nie nale y u ywa igiey oraz zestawów do wlewów do ylnych zawieraj cych cz ci z aluminium, które mog wchodzi w kontakt z karboplatyn . Aluminium reaguje z karboplatyn powoduj c str canie osadu i (lub) utrat mocy produktu. [61, 86]

Nale y przestrzega zasad bezpiecze stwa dotycz cych niebezpiecznych substancji podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny. Produkt mo e by przygotowany do podania jedynie przez przeszkolony personel, zaopatrzony w r kawice ochronne, mask ochronn i strój ochronny. [61, 86]

Karboplatyn , roztwór do wstrzykiwa 10 mg/ml, mo na rozcie cza bezpo rednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwa , w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporz dnia roztworu do krótkotrwałego wlewu do ylnego o ko cowych st eniach tak niskich jak 0,5 mg/ml. [61, 86]

Zaleca si , aby nie rozcie cza karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu do ylnego. [61, 86]

Zaburzenia czynno ci nerek

Ze wzgl du na to, e karboplatyna jest wydzielana przez nerki i ma działanie nefrotoksyczne, optymalne dawkowanie powinno by ustalone na podstawie cz stych kontroli parametrów hematologicznych i parametrów czynno ci nerek. Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzon czynno ci nerek jest uzale nione od warto ci klirensu kreatyniny i powinno by obliczane według wzoru Calverta. [61, 86]

Brak jest dostatecznej ilo ci danych dotycz cych stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensem kreatyniny o warto ci 15 ml/min lub mniejszym, aby zaleci leczenie. [61, 86]

Wszystkie powy ej wymienione zalecenia dawkowania dotycz pocz tkowego kursu leczenia. Dawkowanie w kolejnych kursach leczenia nale y dostosowa do tolerancji pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji. [61, 86]

Zaburzenia czynno ci szpiku

W celu dostosowania dawki zaleca si okre lanie najwi kszego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyn . W przypadku pacjentów, u których wyst pi umiarkowana lub nasilona toksyczno hematologiczna, nale y rozwa y zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia . zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego. [61, 86]

Leczenie skojarzone

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zale nym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie nale y modyfikowa w zale no ci od przyj tego schematu leczenia oraz wyników bada laboratoryjnych krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powy ej 65 roku ycia konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu pacjenta zarówno podczas pierwszego kursu leczenia, jak i w kolejnych kursach. [61, 86]

Dzieci i młodzi

Ze względu na brak dostatecznej ilości danych nie jest możliwe ustalenie dawkowania u dzieci i młodzieży. [61, 86]

Przeciwwskazania

Karboplatyna przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- 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. [61, 86, 87]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny (Tabela 18).

Tabela 18.
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [61, 86, 87]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Mielosupresja, leukopenia, nefrotoksyczność, nudności bez wymiotów, osłabienie ostrości słuchu, zmniejszenie stężenia elektrolitów w surowicy, zwiększenie poziomu stężenia fosfatazy AspAT lub stężenia bilirubiny całkowitej, hiperurykemia,	Zaburzenia nerek określone przez zmniejszenie klirensu kreatyniny do wartości poniżej 60 ml/min, reakcje alergiczne, neuropatia obwodowa, ototoksyczność kliniczna, zaburzenia smaku, osłabienie, łysienie, gorączka, dreszcze bez objawów infekcji, reakcje alergiczne

Status rejestracyjny

Karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe) otrzymał w dniu 27 października 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 3 lutego oraz 21 listopada 2005 roku. [61]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6. [70]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 19.
Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [70]

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

7.2.3. Paklitaksel

Grupa farmakoterapeutyczna

Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy, kod ATC: L 01CD 01. [86]

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. [89]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór:

- 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg paklitakselu.
- Jedna fiolka zawiera 5 ml paklitakselu (co odpowiada 30 mg paklitakselu).
- Jedna fiolka zawiera 16,7 ml paklitakselu (co odpowiada 100 mg paklitakselu).
- Jedna fiolka zawiera 25 ml paklitakselu (co odpowiada 150 mg paklitakselu).
- Jedna fiolka zawiera 50 ml paklitakselu (co odpowiada 300 mg paklitakselu).
- Jedna fiolka zawiera 100 ml paklitakselu (co odpowiada 600 mg paklitakselu). [89]

Substancje pomocnicze: Etanol, bezwodny, 393 mg/ml (49,7% [v/v]). Makroglicylerolu rycynooleinian, 530 mg/ml. [89]

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. [86]

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. [86]

Rak piersi: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, u chorych po standardowej terapii antracyklinami i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające produktem Paclitaxel Kabi powinno być rozpatrywane jako alternatywa do przedsięwzięcia terapii AC. [86]

Paklitaksel jest wskazany w początkowym leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentów, u których można stosować antracykliny, 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. [86]

W monoterapii paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których leczenie antracyklinami nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogli zostać poddani standardowemu leczeniu antracyklinami. [86]

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. [86]

Mięsak Kaposiego u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): Paclitaxel Kabi jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposiego związanym z AIDS, u których wcześniejsza terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna. Wskazanie to poparte jest ograniczonymi danymi na temat skuteczności. [86]

Dawkowanie i sposób podania

Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP): zalecana dawka produktu leczniczego paklitakselu 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. [86]

Przeciwwskazania

Paklitaksel jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w szczególności rycynooleinian makrogoliglicerolu,
- u pacjentów z początkową liczbą neutrofilii $<1,5 \times 10^9/l$ ($<1 \times 10^9/l$ dla pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego),
- w okresie laktacji,
- u pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia. [89]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu (Tabela 20).

Tabela 20.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [89]

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 Paclitaxel 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. [66]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, paklitaksel (produkty Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel) jest dostępny bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.47. [70]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 21.
Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce [83]

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

7.2.4. Gemcytabina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L 01 BC 05. [65, 91]

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 rybonukleotydu, 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). [65, 91]

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 osmolarności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu. [91]

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Proszek barwy białej lub zbliżonej do białej. [65]

Każdy ml koncentratu zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg gemcytabiny. [65]

Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. [65, 91]

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. [65, 91]

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. [65, 91]

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. [65, 91]

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 neoadjuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania. [65, 91]

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. [65, 91]

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. Cisplatyną w dawce 75 do 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie. [65, 91]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie,
- karmienie piersią. [65, 91]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny (Tabela 22).

Tabela 22.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny [65, 91]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ 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. [65]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 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. [70]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 23.

Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce [83]

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

Preparat	Wytwórca
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

7.2.5. Docetaksel

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany (kod ATC: L 01 CD 02). [93]

Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. [93–95]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty bezbarwny roztwór lub roztwór o barwie jasnożółtej do brązowożółtej. [93–95]

Dostępny w 1 fiołce po 1, 4, 6, 8 lub 12 ml. [93–95]

Wskazania do stosowania

Rak piersi

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

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych. [93. 95]

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi. [93. 95]

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu. [93. 95]

Docetaksel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy. [93. 95]

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. [93. 95]

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny. [93. 95]

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. [93. 95]

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. 95]

Rak gruczołu krokowego

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. [93. 95]

Gruczolakorak jędra

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów. [93–95]

Rak głowy i szyi

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. [93–95]

Dawkowanie i sposób podawania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. [93–95]

U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii. [93–95]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjenci z liczbą neutrofilii <1500 komórek/mm³,
- pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,
- obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksem. [93–95]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 24.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [93–95]

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

Status rejestracyjny

Docetaksel (produkt leczniczy Taxotere) otrzymał w dniu 27 listopada 1995 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 27 listopada 2005 roku. [63]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, produkty lecznicze Camitotic, Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Accord, Docetaxel Kabi są dostępne bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.19. [70]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 25.
Preparaty docetakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]

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

7.2.6. Pemetreksed

Grupa farmakoterapeutyczna

Analogi kwasu foliowego (kod ATC: L 01 BA 04). [68, 96, 97]

Mechanizm działania

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek. [68, 96, 97]

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek o barwie od białej, białawej do jasno żółtej lub zielono- żółtej. [68, 96, 97]

Dostępny w fiolce po 100, 500 lub 1000 mg. [68, 96, 97]

Wskazania do stosowania

Złoty niemiędzybłonniak opłucnej

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złotym niemiędzybłonniakiem opłucnej. [68, 96, 97]

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [68, 96, 97]

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [68, 96, 97]

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [68, 96, 97]

Dawkowanie i sposób podawania

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. [68, 96, 97]

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie do żylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. [68, 96, 97]

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę. [68, 96, 97]

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzykiwania witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podawania pemetreksedu. [68, 96, 97]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią,
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce. [68, 96, 97]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu (Tabela 26).

Tabela 26.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [68, 96, 97]

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

Status rejestracyjny

Pemetreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał w dniu 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku. [68]

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, produkt leczniczy Alimta, Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Accord i Pemetrexed Alvogen jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. [70]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 27.
Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]

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

7.2.7. Winorelbina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące (alkaloidy *Vinca*). Kod ATC: L 01 CA 04. [69, 98, 99]

Mechanizm działania

Winorelbina jest lekiem cytostatycznym z rodziny alkaloidów barwinka różowego. 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. [99]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty roztwór, bezbarwny lub bladożółty. Każda fiolka o objętości 1 ml zawiera 10 mg winorelbiny (w postaci winianu). Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera 50 mg winorelbiny (w postaci winianu). [98, 99]

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). [69]

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. [98, 99]

Dawkowanie i sposób podania

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Lek podawany w formie infuzji do żyłnej: W monoterapii zwykle podaje się dawkę 25-30 mg/m² pc., raz na tydzień. W chemioterapii wielolekowej schemat leczenia zależy od protokołu chemioterapii. Produkt leczniczy może być stosowany w zwykłej dawce (25-30 mg/m² pc.), ale czesto podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co trzy tygodnie w 1. 5. dniu lub w 1. lub 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii. [99]

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 łącznej dawka 80 mg/m² formy doustnej odpowiada 30 mg/m² formy do żyłnej, zaś 60 mg/m² formy doustnej odpowiada 25 mg/m² formy do żyłnej. Przeliczenie to należy przyjąć jako podstawę do tworzenia mieszanych sposobów dawkowania obejmujących formy doustne jak i do żyłne związując komfort pacjenta. [69]

Przeciwwskazania

Winorelbina jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na winorelbina lub inne alkaloidy barwinka bądź którąkolwiek substancję pomocniczą,
- w przypadku liczby granulocytów obrotoczących <1500/mm³ lub ciężej, trwającej lub ostatnio przebytej zakażenia (w ciągu 2 tygodni),
- u pacjentów z chorobami mającymi wpływ na absorpcję leku,
- u pacjentów z chirurgiczną resekcją otydka lub jelita cienkiego,
- w przypadku liczby płytek krwi <100 000/mm³,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością w troby, niezwiązaną z procesem nowotworowym,
- u pacjentów wymagających długoterminowej terapii tlenowej,
- u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy,
- w przypadku ciąży,
- w przypadku karmienia piersi należy przerwać podczas leczenia winorelbina,
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji,
- w przypadku jednoczesnego stosowania szczepionki przeciw otyłej gorączce. [69, 98, 99]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i czeste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny (Tabela 28).

Tabela 28.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny [69, 98, 99]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zahamowanie czynności szp ku 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. [69]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, winorelbina (produkty lecznicze Navelbine, Navirel, Neocitec) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.63. [70]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 29.

Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce [83]

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

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM

8.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni terapiami systemowymi z powodu zaawansowanego (stadium IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearranżacji ALK.

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda.

8.2. Interwencja

- Pembrolizumab (PEMBR) w zarejestrowanej, stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie.

8.3. Komparatory

- SoC (standard of care) – standardowa terapia obejmująca chemioterapię dwulekową zawierającą związek platyny (cisplatynę lub karboplatinę).

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez pembrolizumab. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy: najczęściej stosowana, najtańsza, najskuteczniejsza oraz zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Powyższe kryteria spełnia standardowa chemioterapia zawierająca związek platyny (karboplatyna lub cisplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków III generacji, tj. pemetreksedem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub paklitakselem. Jest to opcja refundowana w Polsce i zalecana przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, w tym polskie, w ramach I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP w dobrym stanie ogólnym, bez obecności mutacji EGFR lub rearranżacji ALK. Powyższy wybór komparatora potwierdza także przeprowadzona analiza aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, która wskazuje, że pacjenci z NDRP są najczęściej leczeni w ramach I linii standardową chemioterapią zawierającą związek platyny oraz winorelbina (65%), pemetreksedem (20%), gemcytabiną (12%) lub paklitaksel (3%). Rozpowszechnienie poszczególnych schematów w praktyce klinicznej różni się od częstości ich stosowania w ramach badania klinicznego. Największe rozbieżności dotyczą schematu

zawieraj cego pemetreksed, który był stosowany częściej w ramach badania klinicznego (68% vs 21%) oraz terapii opartej na winorelbynie, podawanej wyłącznie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Na podstawie wstępnej analizy doniesień naukowych ustalono, że skuteczność pemetreksedu dodanego do platyny jest co najmniej równa (a być może nieznacznie wyższa) niż innych schematów stosowanych w I linii raka płuca, a zatem wyniki uzyskane w grupie kontrolnej badania RCT można traktować jako reprezentatywne dla terapii standardowej stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce, a założenie to ma charakter konserwatywny (faworyzuje grupę kontrolną).

Pozostałymi lekami zalecanymi przez niektóre wytyczne są bevacyzumab dodany do ww. chemioterapii dwulekowej oraz nab-paklitaksel skojarzony z karboplatyną. Te leki nie są jednak aktualnie refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, przez co nie stanowi komparatora dla pembrolizumabu.

8.4. Punkty końcowe

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

8.5. Metodyka badań

- randomizowane badania kliniczne (RCT), niezależnie od obecności załepienia
- nierandomizowane badania kliniczne
- badania obserwacyjne
- rejestry pacjentów
- przeglądy systematyczne (dla interwencji)

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

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

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

Wstępna analiza kliniczna wykazująca, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie pembrolizumabu z terapiami standardowymi obejmującymi schematy dwulekowe zawierające czwarte platyny oraz leki III generacji w oparciu o jedno badanie randomizowane (KEYNOTE-024). W oparciu o przeprowadzoną wstępnie analizę kliniczną można uznać, że terapie dwulekowe stosowane w grupie kontrolnej w badaniu KEYNOTE.024 są odpowiednim przedstawicielem komparatora dla pembrolizumabu (SoC).

9.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie oparta o wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy kosztów-efektywności, chyba że wyniki analizy klinicznej wskażą na brak różnic w efektywności analizowanych interwencji. W takim przypadku przeprowadzona zostanie analiza minimalizacji kosztów. W analizie kosztów-efektywności wyznaczone zostaną koszty zyskanych lat życia skorygowanych jako efektywność.

Analiza przeprowadzona zostanie przez dostosowanie do warunków polskich, dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny, modelu ekonomicznego *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in 1st Line PD-L1 Strong Positive Metastatic NSCLC*. Dostosowanie obejmie w szczególności efekty zdrowotne, dane kosztowe oraz wartości efektywności stanów zdrowia.

Biorąc pod uwagę czas przeżycia pacjentów z NDRP, modelowanie przeprowadzone zostanie przy uwzględnieniu dożywotniego horyzontu czasowego. Analiza przeprowadzona zostanie przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego oraz społecznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona zostanie w populacji docelowej pacjentów zgodnej z populacją docelową uwzględnioną w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. Analiza przeprowadzona zostanie z perspektywy płatnika publicznego oraz z społecznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Horyzont czasowy analizy obejmie minimum dwa lata.

Liczebność populacji docelowej oszacowana będzie przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych. W pierwszej kolejności poszukiwane będą dane polskie, zaś w przypadku ich braku poszukiwane będą dane zagraniczne. Wyniki analizy przedstawione zostaną w postaci wydatków całkowitych ponoszonych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, zakładając brak finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych, oraz w scenariuszu nowym, w którym zajęte zostanie finansowanie pembrolizumabu w pierwszej linii terapii NDRP u pacjentów z populacji docelowej. W analizie wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne, stanowiące różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a scenariuszu istniejącym, oznaczające wysokość dodatkowych nakładów lub oszczędności, jakie zostaną wygenerowane poprzez finansowanie pembrolizumabu ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewn. trznych s.: 780-789* Kraków 2016.
2. Didkowska J, Wojciechowska U. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> (19.4.2016).
3. Krzakowski M. (2009) Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 5(1):1-8.
4. AOTMiT. (2011) Rekomendacja AOTMiT nr 38/2011 dotycząca finansowania produktu Iressa (gefytynib) w II linii leczenia NDRP 2011. Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R_38_2011_Iressa_II.pdf (5.5.2016).
5. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski DM. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz ródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalencenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf (15.4.2016).
6. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wyminko J, Dziaziusko R, Krawczyk P. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego mięsaka płuc: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 82:133-149.
7. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (14.2.2017).
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359-386.
9. Ridge CA, McErlan AM, Ginsberg MS. (2013) Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol* 30(2):93-98.
10. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (7.6.2016).
11. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clin Lung Cancer*.
12. AOTMiT. (2011) Rekomendacja AOTMiT nr 31/2011 w sprawie finansowania produktu leczniczego docetaxelum w I linii leczenia pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca 2011. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum_1L/R_31_2011_Docetaxel_I.pdf (4.5.2016).
13. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234-242.
14. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. (2016) Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2(1):46-54.
15. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, Tibaldi C, Minuti G, Salvini J, Coppi E, Chella A, Fontanini G, Filice ME, Tornillo L, Incensati RM, et al. (2015) PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 112(1):95-102.
16. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn M-J, Felip E, Lee J-S, Hellmann MD, et al. (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372(21):2018-2028.
17. Omi S, Kenmotsu H, Abe M, Watanabe R, Sugino T, Wakuda T, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H. (2014) Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis. 2015 ASCO Annual Meeting abstract e22118. Dostęp: <http://meetinglibrary.asco.org/content/149473-156> (27.6.2016).
18. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, Herbst RS, Gettinger SN, Chen L, Rimm DL. (2014) Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab. Invest.* 94(1):107-116.
19. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, et al. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel

- for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027):1540. 1550.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csizi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1. Positive Non. Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(19):1823. 1833.
 21. AOTMiT. (2016) Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami pęskonabęnkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. analiza weryfikacyjna. Dostęp p: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AWA/107_AW_OT_4351_16_%20Opdivo_AW_A_2016.07.01.pdf (13.7.2016).
 22. Zarząd I. (2015) Koszty leczenia raka płuca. Dostęp p: http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205_3_44_2015.pdf (31.5.2016).
 23. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp p: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf (20.4.2016).
 24. (2015) jakkzucipalenie.pl. Materiały z konferencji z okazji światowego Dnia Rzucania Palenia. 2015. Dostęp p: <http://jakkzucipalenie.pl/konferencja-z-okazji-swiatowego-dnia-rzucania-palenia-18-listopada-2015/> (7.6.2016).
 25. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów: Palenie tytoniu. Dostęp p: <http://onkologia.org.pl/palenie-tytoniu/> (7.6.2016).
 26. [poradnikzdrowie.pl](http://www.poradnikzdrowie.pl) RAK PŁUC coraz groźniejszy, cięgle w natarciu. Dostęp p: http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/nawotwory/rak-pluc-coraz-grozniejszy-cięgle-w-natarciu_38842.html (7.6.2016).
 27. (2016) Wojewódzki Inspektorat środowiska w Warszawie. Pyły zawieszone PM10 i PM25. Dostęp p: http://sojpwios.warszawa.pl/index.php?page=PM10_i_PM25 (7.6.2016).
 28. HEAL Polska. Rakotwórcze powietrze - kalkulacje HEAL dot. wpływu zanieczyszczeń powietrza na zapadalność na nowotwór płuca. Dostęp p: <http://healpolska.pl/aktualnosci/rakotworce-powietrze-kalkulacje-heal-dot-wplywu-zanieczyszczen-powietrza-na-zapadalnosc-na-nowotwor-pluca/> (7.6.2016).
 29. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp p: http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje_podstawowe (7.6.2016).
 30. Kropomnicka B, Baczewska B, Adamczyk R, Olszak C. Jakość życia pacjentów z chorobami nowotworowymi płuca. *Przedsiężorczy i zarządanie. Organizacja i zarządanie wyzwaniem dla pielęgniarek i poję nych w nowoczesnej Europie - cz II* Tom XV. 2014.
 31. 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.
 32. choroby-zdrowie.pl. Biopsja przezskórna płuca. Biopsja. Dostęp p: <http://diagnostyka.choroby-zdrowie.pl/biopsja/biopsja-przezskorna-pluca.html> (7.6.2016).
 33. (2008) Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe, wspomaganie, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkologii. Dostęp p: http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (7.6.2016).
 34. MERCK. A Guide to PD-L1 Expression Testing in NSCLC. Dostęp p: <https://www.keytruda.com/static/pdf/keytruda-pd-l1-expression-testing-guide.pdf> (7.6.2016).
 35. BioOncology. Clinical Trial Efficacy Endpoints. Dostęp p: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html> (31.5.2016).
 36. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228. 247.
 37. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. (2013) Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 33(5):1323. 1341.
 38. Therasse P. (2002) Evaluation of response: new and standard criteria. Dostęp p: http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl_4/127.full.pdf (29.6.2016).
 39. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp p: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116> (7.6.2016).
 40. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp p: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (16.6.2016).
 41. Krawczyk. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 11(2):76. 86.
 42. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, Mandrekar SJ, Belani CP, Shepherd FA, Eisen T, Pang H, Collette L, Sause WT, Dahlberg SE, Crawford J, i in. (2013) Surrogate endpoints for overall

- survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol*. 14(7):619. 626.
43. 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.
 44. 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.
 45. 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. *Journal of Thoracic Oncology* 11(9):1574. 1585.
 46. FDA. (2015) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Dost p: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf> (21.4.2016).
 47. Milanowski J, Szmygin-Milanowska K. (2013) Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca - w którym miejscu jeste my? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 81(1):55. 60.
 48. Medscape. New targeted therapies in melanoma - pembrolizumab. Dost p: http://www.medscape.com/viewarticle/812990_10 (3.8.2016).
 49. 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.
 50. NICE. (2008) Bevacizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer - terminated appraisal (TA 148) 2008. Dost p: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta148/resources/bevacizumab-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598260995781> (9.5.2016).
 51. NICE. (2009) Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer (TA 181) 2009. Dost p: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta181/resources/pemetrexed-for-the-firstline-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598491103173> (18.4.2016).
 52. (2015) Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with carboplatin for untreated non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). Dost p: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta362/resources/paclitaxel-as-albuminbound-nanoparticles-with-carboplatin-for-untreated-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-82602725415109>.
 53. NICE. (2016) Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer TA411. Dost p: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411/resources/necitumumab-for-untreated-advanced-or-metastatic-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-82604598186949>.
 54. SIGN. (2014) Management of lung cancer. Dost p: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> (18.4.2016).
 55. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH. (2015) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 33(30):3488. 3515.
 56. NCCN. (2016) NCCN Guidelines version 3.2017. Non Small Cell Lung Cancer. Dost p: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp#site (18.11.2016).
 57. AHS Service. (2013) Non small cell lung cancer stage IV 2013. Dost p: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nscl-stage4.pdf> (8.6.2016).
 58. Cancer Care Ontario. (2016) Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Dost p: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
 59. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (20.4.2016).
 60. ChPL Cisplatin Teva (cisplatyna). Dost p: [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).
 61. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dost p: <http://onkologia-online.pl/upload/1/70/Carboplatin-Ebewe.pdf> (24.11.2016).
 62. ChPL Avastin (Bewacyzumab). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
 63. ChPL Taxotere (docetaxel). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf (30.5.2016).
 64. Chpl Etoposid Actavis (Etopozyd). Dost p: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka_2015-02-27_etoposid_actavis_chpl_18-02-2015-clean.pdf.
 65. ChPL Gemcitabina (gemcytabina). Dost p: http://www.fresenius-kabi.pl/usr/itemserver/pdf/cpl/Gemcitabina/Charakterystyka_produkty_leczniczego_16.11.2010.pdf.

66. ChPL Paclitaxel Hospira (paklitaksel). Dost p: [http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira\(6mg-ml-5ml\)_VarIB035_2012-06-29.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira(6mg-ml-5ml)_VarIB035_2012-06-29.pdf).
67. ChPL Abraxane (Nab paklitaksel). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf.
68. ChPL Alimta (pemetrexed). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf (20.5.2016).
69. ChPL Navelbine (Winorelbina). Dost p: http://file.esculap.com/pl/20080613_navelbine_kaps_chpl.pdf.
70. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, rodków spo ywczych specjalnego przeznaczenia ywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133). Dost p: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/12/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf> (26.10.2016).
71. NICE. (2016) Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer [ID990] | Guidance and guidelines. Dost p: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10092> (23.11.2016).
72. AOTMiT. (2011) Rekomendacja AOTMiT nr 33/2011 dotycz ca finansowania produktu Alimta (pemetrexed) w I linii leczenia NDRP 2011. Dost p: http://onkologia-online.pl/upload/12/29/R_33_2011_Alimta-I_linia.pdf (4.5.2016).
73. NHS Scotland. (2009) SMC recommendation. Pemetrexed (Alimta) 2009. Dost p: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_Alimta_FINAL_January_2009_for_website.pdf_16.02.09.pdf (4.5.2016).
74. HAS. (2008) HAS Transparency Committee Opinion. Pemetrexed (Alimta) 2008. Dost p: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/alimta_ct_5800.pdf (4.5.2016).
75. AOTMiT. (2014) Rekomendacja AOTMiT nr 227/2014 w sprawie obj cia refundacj produktu leczniczego Alimta (pemetrexed) w I i II linii leczenia NDRP 2014. Dost p: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/190/REK/RP_227_2014_Alimta.pdf (13.6.2016).
76. NHS Scotland. (2010) SMC recommendation. Pemetrexed (Alimta) 2010. Dost p: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_Alimta_2nd_Resubmission_FINAL_January_2010_for_website.pdf (5.5.2016).
77. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Le niewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263. 269.
78. Jansen J, Goulding R, Frederickson A, Zhang J, Park J. (2016) Network meta-analysis of pembrolizumab for the 1st line treatment of non-small cell lung cancer patients whose tumors express PD-L1 and are sensitizing EGFR mutation and ALK translocation negative . Global perspective, Technical report [DANE POUFNE].
79. 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. (70):359. 367.
80. 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):.
81. (2016) Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dn. 29.07.2016 r. w sprawie zmiany wydanego decyzj C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi sKEYTRUDA - pembrolizumab+ Dost p: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135466/dec_135466_pl.pdf (12.8.2016).
82. (2017) Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dn. 27.01.2017 r. w sprawie zmiany wydanego decyzj C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi sKEYTRUDA - pembrolizumab+ Dost p: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136888/dec_136888_pl.pdf.
83. Obwieszczenie Prezesa Urz du Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia Urz dowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dost p: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf (13.6.2016).
84. ChPL Cisplatin_Ebewe (cisplatyna). Dost p: <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjzy8y4xMHQAHLISwKHVRbAZkQFggpMAI&url=http%3A%2F%2Fpub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Fpath%3DYwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADEAOQA1ADQAMAAtADIAMAAXADUAMQAwADAAMQAwADAAMAawADAAMAAtADkAMwAyAF8ATgAtADIAMAAXADYAMAAXADAANgAyADMAMQA4ADQANwAuAHAHAZABmAA%3D%3D&usq=AFQjCNGHtrL-xork0tq2pp-DSMamoDF6jw&sig2=qedKcv5SMO7eAdHoWXLDOg> (24.11.2016).
85. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dost p: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/cisplatinum_accord_spc_0.pdf (24.11.2016).

86. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna). Dost p: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf (24.11.2016).
87. ChPL Carboplatin Kabi (karboplatyna). Dost p: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_carboplatin_kabi_0.pdf (24.11.2016).
88. ChPL Carboplatin Pfizer (karboplatyna). Dost p: https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjOje7wx8HQAhVF3SwKHTclDsUQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Fpath%3DYwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAxADEALQAwADQAXwBjAGEAcgBiAG8AcABsAGEAdABpAG4AXwBwAGYAaQB6AGUAcgBfAGMAaABwAGwAXwBjAHMAcABfAGMAbABIAGEAbgBfAHcAZQByAHMAagBhAF8AMgAuAHAZABMAA%3D%3D&usg=AFQjCNFjSKhN2_il8VDTQ_pRvtJdd1Vo6Q&sig2=MnCG2cv4dlwEI9mBUrsiLw (24.11.2016).
89. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dost p: <http://docplayer.pl/19037479-Charakterystyka-produktu-leczniczego.html>.
90. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dost p: <http://docplayer.pl/19037479-Charakterystyka-produktu-leczniczego.html>.
91. ChPL Gemcitabinum Accord (gemcytabina). Dost p: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabinumaccord_0.pdf.
92. ChPL Tagrisso (ozymertynib). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf (18.11.2016).
93. ChPL Docetaxel Kabi (docetaxel). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf (30.5.2016).
94. ChPL Docetaxel Accord (docetaxel). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf (30.5.2016).
95. ChPL Taxespira (Docetaxel Hospira). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003925/WC500193691.pdf (30.5.2016).
96. ChPL Pemetrexed Accord (pemetreksed). Dost p: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160118133734/anx_133734_pl.pdf.
97. ChPL Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). Dost p: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004011/WC500194770.pdf.
98. ChPL Navirel (Winorelbina). Dost p: http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-22_20110212_spc-pl-navirel-10mgml-dk-h-0857-001-fin.pdf.
99. ChPL Neocitec (Winorelbina). Dost p: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Neocitec_spc.pdf.

11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabele

Tabela 1.	Liczba zachorowa i zgonów na raka płuca na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN) [8].....	9
Tabela 2.	Zachorowania i zgony z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2013 roku (KRN) [2].....	11
Tabela 3.	Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu.....	11
Tabela 4.	Skala ECOG i skala Karnofsky'ego oceniającej stan sprawności pacjenta [33].....	15
Tabela 5.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca. charakterystyka cech T, N oraz M [5].....	17
Tabela 6.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [5].....	17
Tabela 7.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1, mWHO oraz irRC [35, 38, 41].....	20
Tabela 8.	Charakterystyka opracowanych ocenianych zastępczych punktów końcowych (surogaty) w badaniach nad NDRP	22
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczącej I linii leczenia pacjentów bez mutacji EGFR lub bez rearanacji ALK lub nieznanym statusem genu EGFR lub rearanacji ALK.....	25
Tabela 10.	Wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowanego NDRP w I linii leczenia u pacjentów bez mutacji EGFR oraz bez rearanacji ALK lub nieznanym statusem genu EGFR lub rearanacji ALK	28
Tabela 11.	Status rejestracyjny leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP	32
Tabela 12.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu raka płuca (ICD-10: C34) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku [70].....	35
Tabela 13.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczącej opcji terapeutycznych stosowanych w I linii NDRP.....	36
Tabela 14.	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania CIS/CRB + PMX vs inne dwulekowe schematy chemioterapii w I linii leczenia pacjentów z NDRP [dane poufne].....	39
Tabela 15.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [7]	42
Tabela 16.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [60, 83, 84].....	46
Tabela 17.	Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [70].....	46
Tabela 18.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [61, 85, 86].....	50
Tabela 19.	Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [70]	51
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [88]	53
Tabela 21.	Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce [82].....	54
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny [65, 90].....	56
Tabela 23.	Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce [82].....	56
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [92, 94]	59
Tabela 25.	Preparaty docetakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [82].....	60
Tabela 26.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [68, 95, 96].....	62
Tabela 27.	Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [82]	63
Tabela 28.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny [69, 97, 98].....	65

Tabela 29. Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce [82].....	65
Tabela 30. Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia NDRP	77

Rysunki

Rysunek 1. Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuca w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [10].....	10
Rysunek 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [21]	12
Rysunek 3. Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [1]	14
Rysunek 4. Schemat działania pembrolizumabu. Źródło: [48]	24

12. ANEKS

12.1. Szczegółowy opis rekomendacji finansowych agencji HTA

Tabela 30.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia NDRP

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
Pembrolizumab		
AOTMiT	BR	x
NICE	W toku [71]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, z ekspresją guza PD-L1 jest obecnie przedmiotem oceny NICE.
SMC	BR	x
HAS	BR	x
CADTH	BR	x
PBAC	BR	x
Niwolumab		
AOTMiT	BR	x
NICE	BR	x
SMC	BR	x
HAS	BR	x
CADTH	BR	x
PBAC	BR	x
Pemetreksed		
AOTMiT	PR (2011) [72]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP o histologii gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego
NICE	PR (2009) [51]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP o histologii gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego
SMC	PR (2009) [73]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy
HAS	PR (2008) [74]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy
CADTH	BR	x
PBAC	BR	x

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja