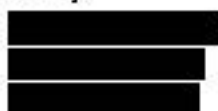


# Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 11 maj 2017

**Autorzy****Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
ul. Postępu 17B  
02-676 Warszawa

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.2 Etiologia i patogenezą .....	10
2.3 Rozpoznawanie .....	11
2.3.1 Klasyfikacja i ocena stopnia zaawansowania nowotworu .....	12
2.3.2 Ocena stanu sprawności .....	14
2.3.3 Diagnostyka molekularna .....	15
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	16
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	16
2.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	19
2.6.1 Dobór metody terapeutycznej .....	19
2.6.2 Dostępne terapie .....	21
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
2.8 Wybór populacji docelowej .....	31
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>34</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	34
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	34
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	35
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	35
3.1.4 Mechanizm działania .....	36
3.1.5 Przeciwwskazania .....	36
3.1.6 Przedawkowanie .....	37
3.1.7 Działania niepożądane .....	37
3.1.8 Kompetencje personelu .....	39
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	39
3.2.1 Warunki refundacji dla preparatu Xalkori® .....	39
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Xalkori® .....	42
3.2.3 Rekomendacje refundacyjne .....	43
<b>4 Technologie opcjonalne</b> .....	<b>48</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania .....	48
4.1.1 I linia leczenia .....	48
4.1.2 II linia leczenia .....	50
4.1.3 III linia leczenia .....	51

4.2	Refundowane technologie medyczne w Polsce .....	51
4.3	Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych .....	68
4.3.1	Pemetaksed .....	68
4.3.2	Cisplatyna .....	71
4.3.3	Docetaksel .....	75
4.3.4	Winorebina .....	84
4.3.5	Gemcytabina .....	86
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>89</b>
<b>6</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>91</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>92</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>93</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>ALK</b>	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>ASR</b>	współczynniki standaryzowane wg wieku (ang. <i>age-standardised rates</i> )
<b>AOTMT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>ECOG</b>	Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EGFR</b>	receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FISH</b>	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>IHC</b>	metoda immunohistochemiczna (ang. <i>immunohistochemistry</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>INAHTA</b>	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NCCN</b>	Krajowa Sieć Onkologiczna (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NCI</b>	Narodowy Instytut Nowotworów (ang. <i>National Cancer Institute</i> )
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NSCLC</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )
<b>OS</b>	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PCR</b>	reakcja łańcuchowa polimeazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCTH</b>	chemioradioterapia
<b>RECIST</b>	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach twardych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
<b>SIGN</b>	Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane (ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )

<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RT</b>	radioterapia
<b>TNM</b>	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>Tumor Node Metastasis</i> )
<b>UICC</b>	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. <i>Union for International Cancer Control</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1.

## Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) jest najczęściej występującym typem pierwotnego raka płuca (ICD-10: C34), stanowiącym ok. 85% wszystkich przypadków tej choroby (pozostałe postaci to rak drobnokomórkowy oraz znacznie rzadsze nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuca). Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia, można wyróżnić następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*);
- gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*);
- wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*).

Mutacja genetyczna ROS1 obejmuje rearanżację chromosomów, które powodują powstanie chimerowych kinaz fuzyjnych zdolnych do transformacji onkogenicznej.

## Epidemiologia

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi jednocześnie przyczynę największej liczby zgonów z powodów onkologicznych zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w Polsce w 2013 roku zdiagnozowano 21 524 nowych przypadków raka płuca. W tym samym czasie odnotowano 22 628 zgonów. Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań.

Dane dotyczące zapadalności na raka płuca zestawiono w oparciu o wyniki z raportu Globocan 2012 oraz na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Z danych tych wynika, że zapadalność w Polsce szacuje się na 18,2-21,8/100 000 w populacji kobiet i 48,1-60,5/100 000 w populacji mężczyzn.

Wśród raków płuca, rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym i stanowi około 85% zdiagnozowanych nowotworów płuca. U większości chorych (ok. 58%) NDRP diagnozowany jest w III/IV stopniu zaawansowania.

Rearanżację genu ROS1 wykrywa się u ok 1-2% pacjentów z NDRP. Szacunkowa liczebność populacji docelowej w Polsce to około [redacted] pacjentów, co oznacza, że szacunkowa częstość występowania tej choroby to mniej około 1-2/1 000 000 mieszkańców i wskazanie to spełnia kryterium wskazania ultra rzadkiego (częstość występowania <1/50 000 mieszkańców). Stąd ocena analizy ekonomicznej nie powinna opierać się jedynie na ocenie parametru ICER/ICUR. Dodatkowo, należy podkreślić, że NDRP z obecną rearanżacją genu ROS1 w przeciwieństwie do większości nowotworów płuca, występuje głównie w populacji niepalących oraz relatywnie młodych pacjentów.

## Obecna sytuacja

O wyborze metody leczenia decyduje stopień zaawansowania choroby (klasyfikacja TNM), istotne znaczenie ma także wydolność poszczególnych narządów i ogólny stan chorego (skala sprawności Karnofsky'ego, ECOG/Zubrodę-WHO lub ECOG).

W wczesnych stadiach choroby (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIA) główną metodą leczenia jest resekcja miąższu płucnego (lobektomia - wycięcie obejmujące płat lub pneumonektomia - wycięcie całego płuca). W chwili rozpoznania NDRP do leczenia operacyjnego kwalifikuje się zaledwie 20% chorych, co w większości przypadków spowodowane jest zbyt dużym zaawansowaniem

choroby w momencie rozpoznania. Jeżeli z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego przeprowadzenie resekcji jest niemożliwe, należy rozważyć zastosowanie radykalnej konformalnej radioterapii w dawce 66-76 Gy. Chorzy z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca (guz Pancoasta) są rutynowo poddawani przedoperacyjnej radioterapii (na ogół skojarzonej z chemioterapią). Przedoperacyjna chemioterapia jest stosowana głównie u chorych w stopniu IIIA z cechą pN2 (tzw. minimalnym zajęciem węzłów chłonnych N2).

Pooperacyjna radioterapia w stopniach zaawansowania pI-IIIa zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych bez wydłużenia czasu przeżycia, a w stopniach I i II może mieć niekorzystny wpływ na przeżycie. Wskazania do stosowania pooperacyjnej radioterapii obejmują:

- obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym;
- niewiarygodne określenie cechy pN2.

Zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii wiąże się ze znamienymi korzyściami (tj. zwiększeniem wskaźników 5-letniego przeżycia w granicach 0-15%) wyłącznie w przypadku chorych w stopniu II i IIIA. Chemioterapię należy rozpocząć w ciągu pierwszych 6-8 tygodni po operacji i prowadzić w 3 lub 4 cyklach 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę i winorelbina. Stosuje się także schematy zawierające taksoidy, gemcytabinę i pemetrekseid.

Część chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIA nie kwalifikuje się do pierwotnej resekcji z powodu zaawansowania choroby, w związku z czym otrzymują oni leczenie obowiązujące w stopniu IIIB.

U chorych z NDRP w stopniu IIIB przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego uzasadnione jest wyłącznie w przypadku stwierdzenia stopnia T4N0 lub T4N1. Pozostali chorzy powinni być poddawani radioterapii lub chemioterapii. Ze względu na wyższą skuteczność, zalecana jest chemioradioterapia (RCTH). Jednoczesna RCTH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamiennej wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznacznie większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności. Do RCTH (zwłaszcza jednoczesnej) kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. W ramach równoczesnej chemioradioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnej chemioradioterapii można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem, paklitakselem, gemcytabiną. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można podać karboplatynę w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Radykalną radioterapię zaleca się w przypadku przeciwwskazania do chemioradioterapii.

U chorych w IV stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca leczenie ma charakter paliatywny i obejmuje chemioterapię, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (gefitynib, erlotynib, kryzotynib), radioterapię paliatywną lub leczenie objawowe. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji genu EGFR i ewentualnie fuzyjnego genu ALK lub ROS1. Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego.

Obecnie leczenie niedrobnokomórkowego zaawansowanego raka płuc realizowane jest w ramach dwóch programów lekowych:

- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34.0) - program obejmuje pierwszą linię leczenia [B.6.3.];
- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34) - program ten obejmuje stosowanie pemetrekseidu, gefitynibu i erlotynibu w pierwszej i drugiej linii leczenia oraz kryzotynibu w drugiej lub trzeciej linii leczenia [B.6.].

## Sytuacja refundacyjna

Preparat Xalkori jest obecnie refundowany w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca rearanżacją genu ALK, w drugiej lub trzeciej linii leczenia w ramach programu lekowego:

- B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).



Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Xalkori o leczenie pacjentów z rearanżacją genu ROS1 [REDACTED]

## Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- **(P) populację docelową**, którą stanowią pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1;
- **(I) wnioskowaną interwencję**, którą stanowi kryzotynib (produkt leczniczy Xalkori);
- **(C) komparatory**, do których należy w pierwszej linii leczenia:

- pemetreksed + cisplatyna.

w drugiej i trzeciej linii leczenia:

- pemetreksed;
- docetaksel;
- winorelbina;
- gemcytabina;
- BSC.

- **(O) wyniki zdrowotne**, które obejmują:

- z zakresu skuteczności klinicznej:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*);
- przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*);
- odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa; ang. *complete response* i *partial response*).

- z zakresu bezpieczeństwa:

- działania niepożądane w tym szczególnie:

- zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment emergent adverse events*);
- poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*).

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1.

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

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

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej oraz jej przebiegiem;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

**Niedrobnokomórkowy rak płuca** (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP) jest najczęściej występującym typem pierwotnego raka płuca (ICD-10: C34), stanowiącym ok. 85% wszystkich przypadków tej choroby (pozostałe postaci to rak drobnokomórkowy oraz znacznie rzadsze nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc). Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia, można wyróżnić następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*);
- gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*);
- wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*). [Szczekliki 2016]

Rearanżacja genu **ROS1** obejmuje rearanżację chromosomów, które powodują powstanie chimerowych kinaz fuzyjnych zdolnych do transformacji onkogenicznej. [Gainor 2013]

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca jest narażenie na substancje zawarte w dymie tytoniowym. Szacuje się, że palenie papierosów jest przyczyną ok. 90% wszystkich zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe zmniejszanie się ryzyka zachorowania na nowotwór płuc, jednak nigdy nie wraca do poziomu jak u osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór płuca dotyczy także tzw. biernych palaczy. Szacuje się, że biernie palenie jest przyczyną ~1/4 zachorowań na raka płuca u osób niepalących, mieszkających z palaczami tytoniu i ~1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących. [Szczekliki 2016]

Inne czynniki mające znaczenie w etiologii raka płuca:

- predyspozycje genetyczne;
- narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące i niektóre substancje czynne.

Część z ww. czynników może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Należy jednak podkreślić, że guzy przejawiające rearanżację genu ROS1 występują zwykle wśród niepalących (lub z krótką historią palenia) i relatywnie młodszych (od osób z rakiem płuca bez rearanżacji genu ROS1) i w dużej mierze wśród osób pochodzenia azjatyckiego. [El-Telbany 2012]

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych, gdzie rozwija się pod wpływem aktywacji czynników genetycznych (onkogenów), inaktywacji genów supresorowych lub na skutek długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. [Szczekliki 2016, Krzakowski 2013]

Na przestrzeni ostatnich lat nastąpił postęp w zrozumieniu biologii molekularnej nowotworów, co doprowadziło do zidentyfikowania wielu szlaków molekularnych odpowiedzialnych za rozwój NDRP. Największą rolę wśród czynników wpływających na nadmierną proliferację komórek nowotworowych w NDRP odgrywa wywołana mutacją wysoka aktywność onkogenów, takich jak K-ras (ang. *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*, ok. 20%), EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*, ok. 15%) oraz HER2 (ang. *human epidermal receptor*, ok. 2%), ALK (obserwowana u 3-5% chorych), RET (1-2% chorych), czy ROS1. [Cheng 2010, Horn 2009, Pao 2011, Gainor 2013] Ustalono przy użyciu różnych technik genotypowania, że rearanżacja genu ROS1 występuje z częstotliwością około 1%-2%. Co istotne, pacjenci z rearanżacją genu ROS1 wydają się mieć unikalne cechy kliniczne i patologiczne, które mogą ułatwić ich identyfikację. Te cechy mogą przyspieszyć rejestrację w badaniach klinicznych oceniających terapie genotypowe w tych rzadkich populacjach pacjentów. [Gainor 2013]

Rearanżacje ROS1 były początkowo identyfikowane w linii komórkowej glejaka. Dalsza charakterystyka tej linii komórkowej ujawniła, że ta rearanżacja generuje nowy gen fuzyjny, obejmujący FIG (*fused in glioblastoma*, znany także jako GOPC) na końcu 5' i część ROS1 na końcu 3'. W tej rearanżacji znajduje się cała domena kinazy ROS1. FIG-ROS1 powstaje poprzez delecję wewnątrzcząsteczkową, wytwarzając konstytutywnie aktywną kinazę. Niedawno zidentyfikowano rearanżacje ROS1 w kilku innych chorobach nowotworowych, w tym raku dróg żółciowych, raku jajnika, raku żołądka i niedrobnokomórkowym raku płuc. [Gainor 2013]

W 2007 r. po raz pierwszy zidentyfikowano rearanżacje ROS1 w NDRP. Rikova i wsp. scharakteryzowali sygnalizację kinazy tyrozynowej w 41 liniach komórkowych NDRP i 150 nowotworach NDRP. W obrębie jednej linii komórkowej, HCC78, autorzy zidentyfikowali nową rearanżację ROS1 obejmującą SLC34A2 i ROS1. Jak wcześniej zidentyfikowane rearanżacje ROS1, SLC34A2-ROS1 obejmuje całą domenę kinazy ROS1. Autorzy zidentyfikowali również oddzielne rearanżacje ROS1 w próbce NDRP pochodzącej od pacjenta. W tej próbce, CD74, kodujący białko transbłonowe typu 2, został połączony z ROS1, generując nowy transkrypt CD74-ROS1. Następnie, w NDRP zidentyfikowano wiele partnerów fuzji ROS1: SDC4, EZR, KDELR2, CCDC6, TPM3, LRIG3 i FIG. W sumie zidentyfikowano dziewięć różnych partnerów fuzji ROS1, przy czym CD74 jest najczęstszym. Z wyjątkiem FIG i EZR, partnerzy fuzyjni ROS1 znajdują się na innych chromosomach niż pierwotny gen ROS1. Pomimo różnorodności partnerów fuzyjnych, rearanżacje ROS1 obejmują stałe punkty przecięcia ROS1, które zachowują domenę kinazy tyrozynowej. [Gainor 2013]

## 2.3 Rozpoznawanie

Podstawą rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca jest badanie histologiczne (preferowane) lub cytologiczne materiału uzyskanego z guza. Materiał do badania patomorfologicznego uzyskiwany jest zwykle w czasie fiberoskopii. W przypadku zmian o obwodowej lokalizacji, rozpoznanie ustala się najczęściej na podstawie cytologicznej lub histologicznej oceny materiału uzyskanego drogą biopsji przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela. Obecnie należy dążyć do wykonywania badania histologicznego (np. w przypadku biopsji przez ścianę klatki piersiowej - użycia grubej igły), ponieważ dokładne rozpoznanie typu histologicznego ukierunkowuje dalszą diagnostykę molekularną i u części chorych

(niekwalifikujących się do resekcji miąższu płucnego) umożliwia wybór metody systemowego leczenia. [Krzakowski 2013]

### 2.3.1 Klasyfikacja i ocena stopnia zaawansowania nowotworu

Warunkiem racjonalnej kwalifikacji do leczenia chorych na raka płuca jest dokładne ustalenie zaawansowania nowotworu, które obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M). U chorych na raka niedrobnokomórkowego stosuje się klasyfikację cTNM, gdzie c oznacza kliniczne (ang. *clinical*) zaawansowanie nowotworu, tj. zaawansowanie ustalone przedoperacyjnie, w odróżnieniu od zasięgu patologicznego oznaczanego literą p - pTNM, który ustala się na podstawie badania mikroskopowego tkanek usuniętych podczas doszczętnego zabiegu operacyjnego. [Szczekliak 2016, Krzakowski 2013]

Obecnie obowiązuje 8. edycja klasyfikacji, opracowana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (ang. *Union for International Cancer Control*, UICC) oraz Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC), ogłoszona w grudniu 2016 roku z datą wejścia w życie: 1 stycznia 2017 roku. Wprowadzone w obrębie klasyfikacji zmiany w stosunku do 7. edycji są oparte na wynikach analizy bazy danych chorych zgromadzonych w ramach międzynarodowego projektu zrealizowanego przez IASLC (Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca, ang. *The International Association for the Study of Lung Cancer*). [projekt IASLC] Klasyfikację TNM oraz stopnie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca przedstawiono w Tab. 1 i Tab. 2. [Klasyfikacja TNM]

**Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca.**

Cecha	Charakterystyka
Cecha T	
T1	Guz o wymiarze $\leq 3$ cm.
T1mi	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny.
T1a	Guz o wymiarze $\leq 1$ cm.
T1b	Guz o wymiarze $> 1-2$ cm.
T1c	Guz o wymiarze $> 2-3$ cm.
T2	Guz o wymiarze $> 3$ cm, ale $\leq 5$ cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej,</li> <li>• naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma lub obturacyjne zapalenie płuca.</li> </ul>
T2a	Guz o wymiarze $> 3-4$ cm.
T2b	Guz o największym wymiarze $> 4-5$ cm.
T3	Guz $> 5$ cm, ale $\leq 7$ cm lub naciekający bezpośrednio jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, opłucną ścienną, nerw przeponowy lub osierdzie ścienne, lub guz z guzami satelitarnymi w obrębie tego samego płuca.

Cecha	Charakterystyka
T4	Guz > 7 cm lub każde j wielkości nacieka jący jedno miejsce z wymienionych: śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, przeponę, lub zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne.
<b>Cecha N</b>	
Nx	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych.
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych lub węzłowych po stronie guza pierwotnego lub ich bezpośrednie naciekanie.
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego lub do węzłów pod ostrogą główną.
N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub węzłach po stronie przeciwnej niż guz,</li> <li>przerzuty do węzłów nadobojczykowych.</li> </ul>
<b>Cecha M</b>	
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozśiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu.
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu do jednego odległego narządu.
M1c	Obecność przerzutów do jednego lub kilku odległych narządów.

**Tab. 2. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją TNM.**

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Stopień IA	T1	N0	M0
Stopień IA1	T1mi, T1a	N0	M0
Stopień IA2	T1b	N0	M0
Stopień IA3	T1c	N0	M0
Stopień IB	T2a	N0	M0
Stopień IIA	T2b	N0	M0
Stopień IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIIA	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	
	T4	N0,N1	M0
Stopień IIIB	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stopień IIIC	T3, T4	N3	M0
Stopień IV	Każde T	Każde N	M1
Stopień IVA	Każde T	Każde N	M1a,b
Stopień IVB	Każde T	Każde N	M1c

### 2.3.2 Ocena stanu sprawności

Niezbędnym elementem diagnostyki jest również określenie stanu sprawności chorych ocenianego za pomocą skali Karnofsky'ego i ECOG/Zubroda-WHO. W oparciu o wyniki otrzymane na podstawie powyższych skal podejmowana jest decyzja dotycząca zasadności zastosowania chemioterapii, natomiast w badaniach klinicznych oceniana jest jakość życia pacjentów. [Szczeklik 2016]

Skala Karnofsky'ego jest skalą procentową, w której 0% przypisano dla stanu zgon, natomiast 100% dla braku jakichkolwiek objawów choroby. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 3.

**Tab. 3. Skala sprawności Karnofsky'ego.**

Stopień sprawności (%)	Definicja
100	Brak dolegliwości i objawów choroby.
90	Chory jest zdolny do normalnego funkcjonowania, obecność objawów w choroby.
80	Chory jest zdolny do niemal pełnej aktywności, obecność objawów w choroby.
70	Chory jest w stanie wykonywać czynności osobiste, nie jest jednak zdolny do normalnej aktywności lub pracy.
60	Chory wymaga okresowej pomocy, ma ograniczoną zdolność wykonywania czynności osobistych.
50	Chory wymaga częstej pomocy oraz opieki medycznej.
40	Stan niewydolności i konieczność kompleksowej opieki.
30	Stan poważnej niewydolności, wskazana hospitalizacja.
20	Badzo zły stan pacjenta, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego.
10	Agonia, szybko postępująca choroba, bezpośrednie zagrożenie życia.
0	Zgon.

Ogólna sprawność chorego oceniana jest także w 6-stopniowej skali ECOG /Zubroda-WHO - Tab. 4.

**Tab. 4. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG/Zubroda-WHO).**

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

### 2.3.3 Diagnostyka molekularna

Współczesna diagnostyka patomorfologiczna u niektórych chorych obejmuje również badania molekularne. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić zarówno w materiale tkankowym, jak i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym w czasie biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie, a w razie potrzeby wskazane jest wykorzystanie metod zatapiania materiału cytologicznego w bloku parafinowym. [Krzakowski 2013]

Podczas kwalifikowania chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) należy ocenić w materiale tkankowym stan genu EGFR (obecność aktywującej mutacji). Ocena stanu genu KRAS jest niepotrzebna, ponieważ mutacje obu wymienionych genów nie występują łącznie. W części przypadków możliwa jest również ocena stanu genu EGFR z materiału pobranego przy użyciu cienkoigłowej biopsji i - rzadziej - wymazów oskrzelowych. [Krzakowski 2013]

U chorych bez narażenia na dym tytoniowy w wywiadzie, z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP i bez obecności mutacji genu EGFR, można dodatkowo przeprowadzić badanie w kierunku rearanżacji genu ALK i ROS1. Oznaczanie stanu tych genów jest jednak celowe tylko w sytuacji, kiedy istnieje możliwość zastosowania kryzotyningu, jedynej skutecznej, rekomendowanej terapii dla chorych z rearanżacją genu ALK lub ROS1. Ocena innych tkankowych i surowiczych biomarkerów nie ma obecnie zastosowania w praktyce klinicznej. [Krzakowski 2013]

Wprowadzony w Polsce w 2015 roku pakiet onkologiczny umożliwia świadczeniodawcom sfinansowanie diagnostyki wstępnej i diagnostyki pogłębionej poprzez kwoty ryczałtowe wyznaczone dla poszczególnych nowotworów pod warunkiem dotrzymania ustawowych terminów przewidzianych na diagnostykę. Zgodnie z nowymi regulacjami, badania molekularne i genetyczne powinny być wykonywane choremu w trybie ambulatoryjnym w ramach diagnostyki pogłębionej, natomiast świadczeniodawca zobowiązany jest do przestrzegania zasad postępowania medycznego zawartych w standardach określonych w obowiązujących przepisach oraz w wytycznych, zaleceniach i rekomendacjach wydawanych przez towarzystwa naukowe zrzeszające specjalistów z właściwych dziedzin medycyny. [Dziadziuszko 2015] Obecnie diagnostyka molekularna jest finansowana przez NFZ (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2016/DSOZ z dnia 30.12.2016), przy czym problemem jest fakt, że NFZ finansuje obecnie jedną procedurę diagnostyczną w ramach hospitalizacji, co mając na uwadze konieczność analizy w kierunku wielu mutacji lub rearanżacji (EGFR, ALK, ROS1) znacznie utrudnia dostęp do kompleksowej diagnostyki.



## **2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

### **Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

We wczesnej fazie rak płuca przebiega najczęściej bezobjawowo. W trakcie rozwoju tej choroby u większości chorych pojawiają się takie objawy podmiotowe, jak: kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, czy nawracające zapalenie płuc. Utrata masy ciała i osłabienie odnotowywane są w późniejszej fazie choroby. [Szczekliak 2015]

Wszystkie wymienione powyżej objawy nie są jednak charakterystyczne dla nowotworu płuca, co przyczynia się nierzadko do rozpoznania NDRP w wysokim stopniu klinicznego zaawansowania (III lub IV stopień wg TNM). Tak późna diagnoza uniemożliwia podjęcie leczenia radykalnego, czego efektem są złe rokowania u chorych z NDRP. [Krzakowski 2001]

### **Rokowanie**

Rokowanie zależy od stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, który jest określany według klasyfikacji TNM. Leczenie chirurgiczne jest metodą postępowania, która we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania pozwala na uzyskanie najlepszych wyników (50-75% przeżyć 5-letnich w I stopniu oraz 25-50% w II stopniu zaawansowania). Wyłącznie leczenie chirurgiczne nie zapewnia wyleczenia wszystkich chorych - u około 50-70% dochodzi do nawrotu nowotworu (w większości pod postacią przerzutów odległych). Wyniki leczenia chorych w stadium miejscowego zaawansowania NDRP są wyraźnie gorsze - przeżycie 5-letnie nie przekracza 20% w stopniu IIIA i 10% w stopniu IIIB. U części chorych w stopniu IIIA istnieje możliwość doszczętnego wycięcia nowotworu, aczkolwiek wskaźniki nawrotów miejscowych i rozsiewu są wyższe niż w stopniach I i II. [Krzakowski 2011]

## **2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą**

### **Epidemiologia**

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi jednocześnie przyczynę największej liczby zgonów z powodów onkologicznych zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w Polsce w 2013 roku zdiagnozowano 21 524 nowych przypadków raka płuca. W tym samym czasie odnotowano 22 628 zgonów. [dane KRN] Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań. [PTOK 2013]

Dane dotyczące zapadalności na raka płuca zestawiono w oparciu o wyniki z raportu Globocan 2012 [Ferlay 2013] oraz na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [KRN 2013]. Z danych tych wynika, że zapadalność w Polsce szacuje się na 18,2-21,8/100 000 w populacji kobiet i 48,1-60,5/100 000 w populacji mężczyzn. Ponieważ niniejszy wniosek

dotyczy wyłącznie populacji dorosłych pacjentów, z danych KRN wyodrębniono również zachorowalność wyrażoną wartościami ASR (ang. *age-standardised rates*) w populacji 20+.<sup>1</sup>

**Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce.**

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Źródło
populacja kobiet			
2012	wszystkie grupy wiekowe	21,8/100 000	GLOBOCAN 2012
2013	wszystkie grupy wiekowe	18,2/100 000	KRN
2013	20+	30,4/100 000	KRN
populacja mężczyzn			
2012	wszystkie grupy wiekowe	60,5/100 000	GLOBOCAN 2012
2013	wszystkie grupy wiekowe	48,1/100 000	KRN
2013	20+	80,1/100 000	KRN
ogółem			
2012	wszystkie grupy wiekowe	38,0/100 000	GLOBOCAN 2012

**Tab. 6. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych przypadków raka płuca w Polsce.**

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Źródło
populacja kobiet			
2012	wszystkie grupy wiekowe	8 325	GLOBOCAN 2012
2013	wszystkie grupy wiekowe	6 915	KRN
2013	20+	6 915	KRN
populacja mężczyzn			
2012	wszystkie grupy wiekowe	17 905	GLOBOCAN 2012
2013	wszystkie grupy wiekowe	14 609	KRN
2013	20+	14 608	KRN
ogółem			
2012	wszystkie grupy wiekowe	26 230	GLOBOCAN 2012
2013	wszystkie grupy wiekowe	21 524	KRN
2013	20+	21 523	KRN

Wśród raków płuca, rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym i stanowi około 85% (Tab. 7.) zdiagnozowanych nowotworów płuca. U większości chorych (ok. 58% - Tab. 8.) NDRP diagnozowany jest w III/IV stopniu zaawansowania.

<sup>1</sup> Brak możliwości wyodrębnienia populacji powyżej 18. roku życia, w związku z czym konieczne było przyjęcie zapadalności oszacowanej w grupie wiekowej 20+.

**Tab. 7. Odsetek chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca.**

Odsetek wśród chorych na raka płuca (%)	Źródło
85-90	ESMO 2014
85	PTOK 2013
85	Rzyman 2008
85	Jassem 2014a
87	National Cancer Institute 2007
mediana 85%	

**Tab. 8. Odsetek chorych w stadium zaawansowania III/IV wśród chorych na raka płuca.**

Odsetek wśród chorych na raka płuca (%)	Źródło
57	Howlader 2011
ok. 60	Rzyman 2008
mediana 58,5%	

Rearanżacja genu ROS1 występuje w przypadku około 1-2% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. [Gainor 2013] Szacunkowa liczebność populacji docelowej w Polsce to około ■■■■■ pacjentów (patrz dokument Analiza wpływu na budżet), co oznacza, że szacunkowa częstość występowania tej choroby to m. in. około 1-2/1 000 000 mieszkańców i wskazanie to spełnia kryteria wskazania ultrazadkiego (częstość występowania <1/50 000 mieszkańców). Stąd ocena analizy ekonomicznej nie powinna opierać się jedynie na ocenie parametru ICER/ICUR. Dodatkowo, należy podkreślić, że NDRP z obecną rearanżacją genu ROS1 w przeciwieństwie do większości nowotworów płuc, występuje głównie w populacji niepalących oraz relatywnie młodych pacjentów.

### **Obciążenie chorobą**

Według danych NFZ, w związku z rozpoznaniem raka płuca (C34), sfinansowano w 2011 roku świadczenie zdrowotne (diagnostyczne i terapeutyczne) udzielone 58 657 chorym z potwierdzonym rozpoznaniem. W tym samym okresie sumaryczne nakłady NFZ związane z rakiem płuca wyniosły w skali kraju 751,8 mln zł. Po raku piersi i nowotworach jelita grubego, rak płuca jest obecnie najbardziej kosztochłonnym rozpoznaniem onkologicznym. [Śliwczyński 2014, Dziadziuszko 2015]

W celu określenia obciążenia rakiem płuc wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. [WHO DALY 2015] Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) są najbardziej wszechstronną miarą zdrowia ludności i łączą stopień niepełnosprawności i śmiertelności związanej z chorobą w jedną wartość.

Zgodnie z danymi zawartymi w raporcie Global Burden Of Diseases, Injuries, And Risk Factors Study 2010 dla Polski [GBD Poland 2010], rak płuca stanowił trzecią w kolejności przyczynę

utrąty lat życia (YLL, ang. *years of life lost*)<sup>2</sup> przy wartości YLL równej 492 000 w 2010 roku. Była to również czwarta z kolei przyczyna DALY w 2010 roku. [GBD Poland 2010]

DALY dla raka płuc, tchawicy i oskrzeli określono na podstawie badania, którego celem było wyznaczenie globalnych obciążeń dla chorób nowotworowych. [GBC 2013, Murray 2015] Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 9.

**Tab. 9. Wartość wskaźnika DALY dla raka tchawicy, oskrzeli i płuc wg WHO.**

Region	Wskaźnik DALY standaryzowany wg wieku na 100 000		DALY w tysiącach	
	1990	2013	1990	2013
Globalnie	657,15	542,82	24 892,24	34 732,89
Polska	1149,65	943,12	461,05	529,93

Źródło: GBC 2013

W badaniu Soerjomataram 2012 przedstawiono wartość DALY dla raka płuc (kody ICD-10: C33-34) z uwzględnieniem poszczególnych analizowanych regionów, w tym Europy Wschodniej. W przypadku mężczyzn, rak płuc przyczynił się do utraty aż 959 lat życia w zdrowiu, natomiast w przypadku kobiet do utraty 182 lat życia w zdrowiu (Tab. 10). [Soerjomataram 2012]

**Tab. 10. Wartość wskaźnika DALY dla raka płuc z podziałem na poszczególne regiony Europy.**

Region	Wartość DALY/100 000 osób	
	Mężczyźni	Kobiety
Europa Wschodnia	959	182
Europa Północna	520	376
Europa Południowa	760	200
Europa Zachodnia	671	303

Źródło: Soerjomataram 2012

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

### 2.6.1 Dobór metody terapeutycznej

O wyborze metody leczenia decyduje stopień zaawansowania choroby (klasyfikacja TNM), istotne znaczenie ma także wydolność poszczególnych narządów i ogólny stan chorego (skala sprawności Karnofsky'ego lub ECOG).

#### Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopnie I-IIIa

We wczesnych stadiach choroby (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIa) główną metodą leczenia jest resekcja miazszu płucnego (lobektomia - wycięcie obejmujące płat lub

<sup>2</sup> Utracone lata życia (ang. *years of life lost*, YLL) to wskaźnik służący do pomiaru przedwczesnej śmiertelności poprzez nakładanie większej wagi zgonom młodszych niż starszych osób.

pneumonektomia - wycięcie całego płuca). [Krzakowski 2013] W chwili rozpoznania NDRP do leczenia operacyjnego kwalifikuje się zaledwie 20% chorych, co w większości przypadków spowodowane jest zbyt dużym zaawansowaniem choroby w momencie rozpoznania. [Szczeklik 2015] Jeżeli z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego przeprowadzenie resekcji jest niemożliwe, należy rozważyć zastosowanie radykalnej konformalnej radioterapii w dawce 66-76 Gy. [Krzakowski 2013] Chorzy z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca (guz Pancoasta) są rutynowo poddawani przedoperacyjnej radioterapii (na ogół skojarzonej z chemioterapią). Przedoperacyjna chemioterapia jest stosowana głównie u chorych w stopniu IIIA z cechą pN2 (tzw. minimalnym zajęciem węzłów chłonnych N2). [Szczeklik 2015, Krzakowski 2013]

Pooperacyjna radioterapia w stopniach zaawansowania pI-pIIa zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych bez wydłużenia czasu przeżycia, a w stopniach I i II może mieć niekorzystny wpływ na przeżycie. Wskazania do stosowania pooperacyjnej radioterapii obejmują:

- obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym;
- niewiarygodne określenie cechy pN2. [Krzakowski 2013]

Zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii wiąże się ze znamienymi korzyściami (tj. zwiększeniem wskaźników 5-letniego przeżycia w granicach 0-15%) wyłącznie w przypadku chorych w stopniu II i IIIA. Chemioterapię należy rozpocząć w ciągu pierwszych 6-8 tygodni po operacji i prowadzić w 3 lub 4 cyklach 2-lekowego schematu zawierającego cisplatinę i winorelbina. Stosuje się także schematy zawierające taksoidy, gemcytabinę i pemetreksed. [Krzakowski 2013]

### **Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopnie IIIA-IIIB**

Część chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIA nie kwalifikuje się do pierwotnej resekcji z powodu zaawansowania choroby, w związku z czym otrzymują oni leczenie obowiązujące w stopniu IIIB. [Krzakowski 2013]

U chorych z NDRP w stopniu IIIB przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego uzasadnione jest wyłącznie w przypadku stwierdzenia stopnia T4N0 lub T4N1. Pozostali chorzy powinni być poddawani radioterapii lub chemioterapii. Ze względu na wyższą skuteczność zalecana jest chemioradioterapia (RCH). Jednoczesna RCH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamienne wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznamienne większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności. Do RCH (zwłaszcza jednoczesnej) kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. W ramach równoczesnej chemioradioterapii stosuje się cisplatinę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnej chemioradioterapii można zastosować skojarzenia cisplatiny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem, paklitakselem, gemcytabiną. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatiny można podać karboplatinę w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Radykalną radioterapię zaleca się w przypadku przeciwwskazania do chemioradioterapii. [Krzakowski 2013]

## **Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień IV**

U chorych w IV stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca leczenie ma charakter paliatywny i obejmuje chemioterapię, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (gefitynib, erlotynib, kryzotynib), radioterapię paliatywną lub leczenie objawowe. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji genu EGFR i fuzyjnego genu EML4-ALK lub genu ROS1. Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego. [NCCN 2017]

### **2.6.2 Dostępne terapie**

#### **Chemioterapia**

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe u chorych z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności, z prawidłową masą ciała, bez poważnych chorób współistniejących, z wydolnym układem krwiotwórczym, w przypadku, gdy istnieje możliwość obiektywnej odpowiedzi na leczenie. U pozostałych chorych istnieje możliwość zastosowania leczenia objawowego lub ewentualnie paliatywnej radioterapii. [Krzakowski 2013]

W chemioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Leczenie powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle. Decyzja o wyborze schematu chemioterapii nie zależy od czynników demograficzno-klinicznych (wiek, płeć, umiejscowienie i liczba przerzutów, histologiczny typ nowotworu), z wyjątkiem chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego, u których skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest nieco skuteczniejsze od skojarzenia z gemcytabiną. [Krzakowski 2013]

#### **Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane)**

U chorych na zaawansowanego NDRP (w pierwszej i kolejnych liniach leczenia) zastosowanie znalazły drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych EGFR - erlotynib, gefitynib i afatynib. [Szczeklik 2015, Krzakowski 2013] U chorych z rearanżacją genu ALK i ROS1 dużą aktywność wykazuje kryzotynib. [ESMO 2014, NCCN 2017]

Obecnie leczenie niedrobnokomórkowego zaawansowanego raka płuc realizowane jest w ramach dwóch programów lekowych:

- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34.0) - program obejmuje pierwszą linię leczenia [B.63.];
- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34) - program ten obejmuje stosowanie pemetreksedu, gefitynibu i erlotynibu w pierwszej i drugiej linii leczenia oraz kryzotynibu w drugiej lub trzeciej linii leczenia [B.6.].

## **2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących zalecenia postępowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc. Ze względu na rozwój technologii i publikację nowych

badani klinicznych w dziedzinie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc, w tym zastosowania kryzotylibu, uwzględniano tylko publikacje od 2008 roku. Data ostatniego przeszukiwania to 14.07.2017. Odnaleziono 10 dokumentów: 2 wytyczne ogólnoeuropejskie, 1 polskie wytyczne oraz 7 wytycznych zagranicznych instytucji.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w niedrobnokomórkowym raku płuca:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2017 roku; [NCCN 2017]
- National Cancer Institute (NCI) z 2017 roku; [NCI 2017]
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2015 roku; [ASCO 2015]
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku; [PTOK 2013]
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2014 i 2016 roku; [ESMO 2014, ESMO 2016]
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2011 roku; [NICE 2011]
- Cancer Care Ontario (CCO) z 2016 roku; [CCO 2016]
- Alberta Health Services (AHS) z 2013; [AHS 2013]
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2014 roku. [SIGN 2014]

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w zidentyfikowanych dokumentach opisano poniżej oraz podsumowano w Tab. 11.

**Tab. 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - leczenie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2017 (Stany Zjednoczone)	<p><b>Diagnostyka</b></p> <p>Oznaczenie mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK należy wykonać u chorych z zaawansowanym NDRP o utkanu innym niż płaskonabłonkowe. Zalecana jest diagnostyka w kierunku <b>rearanżacji ROS1</b> i PD-L1 (kategoria 1).</p> <p><b>Leczenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów w stanie sprawności 0-4 w skali ECOG, z mutacją EGFR wykrytą przed wdrożeniem pierwszej linii chemioterapii zalecane jest podjęcie leczenia erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem (kategoria 1).</li> <li>• U pacjentów z mutacją EGFR wykrytą w trakcie stosowania pierwszej linii chemioterapii należy: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ przerwać zaplanowaną chemioterapię i rozpocząć podawanie erlotynibu, afatynibu lub gefitynibu;</li> <li>◦ dokończyć zaplanowaną chemioterapię włączając równocześnie leczenie erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem (kategoria 2A).</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów w stanie sprawności 0-4 w skali ECOG, z <b>rearanżacją ROS1</b> wykrytą przed wdrożeniem pierwszej linii chemioterapii zalecane jest podjęcie leczenia <b>kryzotylibem</b> (kategoria 2a).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z niepłatkonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ dwulekowych schematów chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna + pemetrekseid;</li> <li>▪ cisplatyna + gemcytabina (wykazano wyższą skuteczność oraz redukcję toksyczności dwulekowej chemioterapii cisplatyną i pemetrekseidem w porównaniu do dwulekowej chemioterapii cisplatyną i gemcytabiną) (kategoria 1);</li> <li>▪ dodatkowe opcje terapeutyczne: cisplatyna + paklitaksel, cisplatyna + etopozyd, cisplatyna + docetaksel, cisplatyna + winorelbina, karboplatyna + pemetrekseid, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>◦ dwulekowych schematów chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli nie występuje krwiotłucie: cisplatyna + pemetrekseid + bewacyzumab (kategoria 1), karboplatyna + pemetrekseid + bewacyzumab lub karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (kategoria 2A - pozostałe 2 schematy).</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów z niepłatkonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 2 w skali ECOG zaleca się stosowanie następujących schematów chemioterapii: paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + pemetrekseid, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, docetaksel, gemcytabina, etopozyd, paklitaksel, pemetrekseid, winorelbina, irynotekan, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 2A).</li> <li>• U pacjentów z niepłatkonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 3-4 w skali ECOG zaleca się podjęcie leczenia zachowawczego (kategoria 2A).</li> <li>• U pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ dwulekowych schematów chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna + gemcytabina (wykazano wyższą skuteczność dwulekowej chemioterapii cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do dwulekowej chemioterapii cisplatyną i pemetrekseidem) (kategoria 1);</li> <li>▪ dodatkowe opcje terapeutyczne: cisplatyna + paklitaksel, cisplatyna + etopozyd, cisplatyna + docetaksel, cisplatyna + winorelbina, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>◦ trójekowych schematów chemioterapii: cisplatyna + gemcytabina + necitumumab (kategoria 3).</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 2 w skali ECOG zaleca się stosowanie następujących schematów chemioterapii: paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, docetaksel, gemcytabina, etopozyd, paklitaksel, winorelbina, irynotekan, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 2A), cisplatyna + gemcytabina + necitumumab (kategoria 3).</li> <li>• U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 3-4 w skali ECOG zaleca się podjęcie leczenia zachowawczego (kategoria 2A).</li> </ul> <p><b>Kategorie dowodów:</b>  kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;  kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;  kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak pełnego konsensusu wśród członków NCCN;  kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</p>
NCI 2017 (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuc (stadium IV) rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji: paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, winorelbina, paklitakselem (połączonym z białkiem), pemektrekselem, irynotekaniem; rozpoznanie histologiczne, wiek chorego, a także jego stan sprawności ukierunkowują wybór konkretnego schematu leczenia;</li> <li>◦ dołączenie bevacyzumabu do chemioterapii karboplatyna + paklitaksel; ten schemat leczenia jest uzasadniony wyłącznie w przypadku pacjentów z PS ≤ 1, prawidłową funkcją głównych organów oraz bez histologii płaskonabłonkowej, przerzutów do mózgu oraz znacznego krwiopłucia;</li> <li>◦ dołączenie cetuksymabu do chemioterapii cisplatyna + winorelbina u pacjentów z potwierdzoną ekspresją receptorów EGFR w komórkach guza.</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów z mutacją EGFR (z rakiem gruczołowym, pochodzących zwłaszcza z Azji Wschodniej, nigdy niepalących papierosów) zalecana jest monoterapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib). Wykazano, że taki schemat leczenia wydłuża okres wolny od progresji (PFS), nie wpływa natomiast na całkowite przeżycie pacjenta. Dodatkowo terapia EGFR-TKI ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do terapii skojarzonej lekami cytotoksycznymi.</li> <li>• U pacjentów z rearanżacją ALK wskazana jest monoterapia <b>kryzotynibem</b>. Wykazano, że taki schemat leczenia znacząco wydłuża okres wolny od progresji (PFS) w porównaniu do standardowej chemioterapii.</li> </ul>

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ASCO 2015 (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W populacji pacjentów w stanie sprawności 0 lub 1 (dopuszczalny stan sprawności 2), z brakiem mutacji somatycznych genu EGFR oraz rearanżacji ALK, zaleca się stosowanie różnych kombinacji leków cytotoksycznych. Preferowane są schematy 2-lekowe oparte na związkach platyny oraz równoczesne podjęcie opieki paliatywnej. Ze względu na podtyp histologiczny (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) istnieją pewne różnice w zalecanych schematach leczenia (wysoka jakość dowodów; silne zalecenie).</li> <li>• Dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii karboplatyna + paklitaksel jest zalecane w przypadku braku przeciwwskazań do takiego leczenia (średnia jakość dowodów; umiarkowane zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów w stanie sprawności 2 można stosować kombinację lub monoterapię lekami cytotoksycznymi (średnia jakość dowodów; słabe zalecenie) lub zalecić podjęcie wyłącznie opieki paliatywnej (średnia jakość dowodów; silne zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów z mutacją somatyczną EGFR zalecane jest stosowanie afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu (wysoka jakość dowodów; silne zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów z rearanżacją ALK zalecane jest stosowanie <b>krzyżotynibu</b> (średnia jakość dowodów; umiarkowane zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów z <b>rearanżacją ROS1</b> zalecane jest stosowanie <b>krzyżotynibu</b> (nieformalne uzgodnienie; niska jakość dowodów; słabe zalecenie).</li> <li>• Leczenie pierwszej linii NDRP w stopniu IV powinno być zakończone po potwierdzeniu progresji choroby lub po 4 cyklach u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie.</li> <li>• W populacji pacjentów w stanie stabilnym lub z odpowiedzią kliniczną po 4 cyklach chemioterapii opartej na pemetreksecie można kontynuować terapię pemetreksedem. Jeśli początkowy schemat terapii nie obejmował wykorzystania pemetreksedu, można zastosować alternatywną chemioterapię lub zaprzestać stosowania leczenia do momentu wystąpienia progresji.</li> </ul>
PTOK 2013 (aktualizacja 11.2014) (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z NDRP w stopniu IIIB: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego uzasadnione jest wyłącznie w przypadku stwierdzenia stopnia T4N0 lub T4N1; pozostali chorzy powinni być poddawani radioterapii lub chemioterapii; chemioradioterapia (RCTH) jest zalecana ze względu na wyższą skuteczność;</li> <li>◦ jednoczesna RCTH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamiennej wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznamiennej większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności; do RCTH (zwłaszcza jednoczesnej) kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową;</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o w ramach równoczesnej chemioterapii stosuje się cisplatinę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina; w przypadku sekwencyjnej chemioterapii można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem, paklitakselem, gemcytabiną; u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można podać karboplatinę w skojarzeniu z wymienionymi lekami.</li> <li>• U chorych w IV stopniu zaawansowania leczenie ma charakter paliatywny: <ul style="list-style-type: none"> <li>o zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe u chorych z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności, z prawidłową masą ciała, bez poważnych chorób współistniejących, z wydolnym układem krwiotwórczym, w przypadku, gdy istnieje możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; u pozostałych chorych istnieje możliwość zastosowania leczenia objawowego lub ewentualnie paliatywnej radioterapii;</li> <li>o w chemioterapii stosuje się cisplatinę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetrekseid; leczenie powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle;</li> <li>o u chorych na zaawansowanego NDRP zalecane jest leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych EGFR - erlotynibem lub gefitynibem.</li> <li>o decyzja o wyborze schematu chemioterapii nie zależy od czynników demograficzno-klinicznych (wiek, płeć, umiejscowienie i liczba przerzutów, histologiczny typ nowotworu), z wyjątkiem chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego, u których skojarzenie cisplatyny z pemetrekseidem jest nieco skuteczniejsze od skojarzenia z gemcytabiną.</li> </ul> </li> </ul>
ESMO 2014 oraz ESMO 2016 (Europa)	<p><b>Diagnostyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostyka rearanżacji ALK powinna być rutynowo wykonywana w zaawansowanym NDRP [II, A]. Metoda FISH do wykrywania translokacji pozostaje standardem, nie mniej metody HC z zastosowaniem wysokiej jakości przeciwciała anti-ALK mogą być stosowane w skriningu. Preferowane są platformy multipleksowe do testowania molekularnego [III, A]. Sekwencyjne testowanie może opóźnić leczenie. U pacjentów z NDRP i mutacją EGFR lub translokacją ALK zachęca się do przeprowadzania ponownej biopsji po wystąpieniu progresji choroby [IV, A]. Podobne podejście można zastosować w przypadku <b>mutacji ROS1</b>.</li> <li>• Metoda <i>next-generation sequencing</i> (NGS) jest używana przez wiele ośrodków do testowania pod kątem licznych mutacji genowych, jak również fuzji genów ALK, RET i <b>ROS1</b> [III, A].</li> </ul> <p><b>Leczenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy podawać chemioterapię pierwszego rzutu po rozpoznaniu u chorych bezobjawowych z przerzutową postacią NSCLC [III, B].</li> <li>• Cisplatyna powinna być stosowana u pacjentów w dobrym stanie (PS 0-1), z właściwym funkcjonowaniem organów [I, B].</li> <li>• W NSCLC zalecane są schematy dwulekowe oparte na pemetrekseidzie [I, A].</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardem są 4 cykle chemioterapii [I, A]. Kontynuacja schematu dwulekowego ponad 4 cykle może być rozważona u wybranych pacjentów bez znamion progresji [I, C].</li> <li>• Jeśli wskazana jest chemioterapia oparta na platynie, opcją terapeutyczną jest połączenie z bewacyzumabem. W przypadku płaskonabłonkowego NSCLC preferowanym połączeniem jest karboplatyna/paklitaksel [I, A].</li> <li>• Zamiana terapii na pemetrekseid może być oferowana pacjentom z zaawansowanym NSCLC (EGFR typu dzikiego), którzy nie byli leczeni pemetrekseidem w pierwszej linii [II, B].</li> <li>• Zamiana terapii na erlotynib jest opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów z zaawansowanym NSCLC, którzy mają stabilną chorobę po pierwszoliniowej chemioterapii opartej na platynie [IV, B].</li> <li>• Kontynuacja leczenia pemetrekseidem może być zaoferowana pacjentom z zaawansowanym NSCLC bez progresji po pierwszoliniowej terapii schematem pemetrekseid/cisplatyna [I, A].</li> <li>• W przypadku pacjentów z zaawansowanym NSCLC leczonych w pierwszej linii schematem dwulekowym opartym na cisplatynie, nie ma dowodów na zasadność ponownego podawania związków platyny [II, D].</li> <li>• Wybrani pacjenci mogą odnieść korzyści z leczenia systemowego trzeciej i czwartej linii [II, C].</li> <li>• Guzy z <b>rearanżacją ROS1</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Należy rozważyć z pacjentem terapię celowaną (np. <b>kryzotynib</b>, wandetanib, dabrafenib, trastuzumab) - mogą być one rozważane u poszczególnych pacjentów w oparciu o spodziewany stosunek korzyści do ryzyka, wiarygodność biologiczną, dane przedkliniczne oraz ograniczone dane dotyczące skuteczności terapii w różnych wskazaniach [III, C].</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Klasa dowodów:</b></p> <p>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego poprawnie zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych ;</p> <p>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie, że ich metodologia była niewłaściwa lub na metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogenicznymi grupami chorych.</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie ;</p> <p>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</p>
NICE 2011 (UK)	<p><i>Opracowanie na podstawie NICE Pathways: Treatment for non-small-cell lung cancer i rekomendacji NICE wydanych dla poszczególnych leków</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastosowanie chemioterapii należy rozważyć w NDRP w IV stopniu zaawansowania u pacjentów o dobrym stanie sprawności (0-1 w skali ECOG, 80-100 w skali Karnofsky'ego).</li> <li>• W pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego (stadium IV) rekomenduje się stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji: paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, winorelbina.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów z nietolerancją związków platyny należy zastosować monoterapię jednym z ww. leków trzeciej generacji.</li> <li>• W przypadku stwierdzenia mutacji EGFR u pacjenta z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP (na podstawie pozytywnego wyniku testu) zaleca się podjęcie leczenia erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem.</li> <li>• Skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną rekomendowane jest w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej (tj. gruczolakorak lub rak wielkokomórkowy). Pacjenci będący w trakcie leczenia pemetreksedem, którzy nie spełniają powyższych kryteriów powinni otrzymać możliwość kontynuacji terapii do momentu, w którym klinicysta uzna za stosowne zaprzestanie leczenia.</li> <li>• NICE nie wydał rekomendacji dotyczących stosowania paklitakselu i bewacyzumabu w II linii leczenia raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami z uwagi na niedostarczenie odpowiednich dowodów przez producenta leku lub sponsora.</li> </ul>
CCO 2016 (Kanada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów ze stanem funkcjonalnym wg Eastern Cooperative Oncology Group (PS) 0 lub 1, zalecane jest połączenie dwóch leków cytotoksycznych. Zalecane jest połączenie platyny; jednak zaleca się stosowanie kombinacji z użyciem terapii niesplatynowej u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do leczenia platyną. Chemioterapia może być również stosowana w leczeniu pacjentów z PS2, którzy chcą agresywnego leczenia po gruntownej dyskusji na temat ryzyka i korzyści takiego leczenia.</li> <li>• Ze względu na brak opcji terapeutycznych dla pacjentów z NSCLC w stadium IIIB/IV, wczesna jednoczesna opieka paliatywna poprawia przeżycie i samopoczucie pacjentów.</li> <li>• U chorych z NSCLC w stadium IIIB/IV z niepłaskonabłonkową postacią (NSCC), ujemną lub nieznaną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i statusem rearanżacji genu ALK, oraz PS 0 do 1 lub PS 2, dopuszczalne są następujące opcje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ połączenia lekowe na bazie cisplatyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna plus docetaksel;</li> <li>▪ cisplatyna plus paklitaksel;</li> <li>▪ cisplatyna plus pemetreksed;</li> <li>▪ cisplatyna plus wino relbina;</li> <li>▪ cisplatyna plus gemcytabina;</li> </ul> </li> <li>○ połączenia lekowe oparte na karboplatynie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ karboplatyna plus paklitaksel związany z albuminami (nab);</li> <li>▪ karboplatyna plus paklitaksel;</li> <li>▪ karboplatyna plus pemetreksed;</li> <li>▪ karboplatyna plus docetaksel;</li> <li>▪ karboplatyna plus gemcytabina;</li> </ul> </li> <li>○ niesplatynowe schematy dwulekowe.</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie, z wyjątkiem pacjentów z typem histologicznym raka płaskonabłonkowego (SCC), klinicznie istotnym krwiopluciem, zaburzeniem krwotocznym, niewystarczającą funkcją nerek, ECOG PS &gt; 1, klinicznie znaczącą chorobą sercowo-naczyniową lub medycznie niekontrolowanym nadciśnieniem. Należy zachować ostrożność u pacjentów z przerzutami do mózgu. Bewacyzumab może być kontynuowany, jeśli jest dobrze tolerowany, aż do progresji choroby. Alternatywna strategia leczenia pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia karboplatiną, paklitaksellem i bewacyzumabem, powinna obejmować cisplatinę lub karboplatinę oraz pemetreksed i podtrzymanie pemetreksedem.</li> <li>• U pacjentów z terapią pierwszego rzutu NSCLC w stadium IIIB/IV z SCC, ujemną lub nieznaną mutacją EGFR i statusem rearanżacji genu ALK oraz PS 0 do 1 lub ewentualnie PS 2 oraz z histologią SCC należy zaproponować następujące opcje: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ kombinacje na bazie cisplatiny: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna plus docetaksel;</li> <li>▪ cisplatyna plus gemcytabina;</li> <li>▪ cisplatyna plus paklitaksel;</li> <li>▪ cisplatyna plus winorelbina;</li> </ul> </li> <li>◦ kombinacje oparte na karboplatinie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ karboplatyna plus gemcytabina;</li> <li>▪ karboplatyna plus paklitaksel;</li> <li>▪ karboplatyna plus nab-paklitaksel;</li> <li>▪ karboplatyna plus docetaksel;</li> </ul> </li> <li>◦ schematy dwulekowe niesplatynowe.</li> </ul> </li> <li>• Jeśli pacjent ma NSCLC w stadium IIIB/IV z <b>rearanżacją ROS1</b>, zaleca się stosowanie <b>kryzotynibu</b> w monoterapii, ponieważ istnieją pewne wyniki wskazujące na poprawę odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi.</li> </ul>
AHS 2013 (Kanada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W miarę możliwości, pacjenci z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym (NSCLC) powinni być zbadani pod kątem kwalifikowania się do prowadzonych badań klinicznych.</li> <li>• Pacjenci z pojedynczymi przerzutami jako podstawą do kwalifikacji do IV stadium choroby z dobrym stanem funkcjonalnym, lub kwalifikujący się do operacji z ograniczoną chorobą mogą korzystać z bardziej agresywnego leczenia, w tym interwencji chirurgicznej lub radioterapii stereotaktycznej.</li> <li>• Dwulekowa chemioterapia skojarzona oparta na platynie jest standardem opieki w przypadku terapii pierwszego rzutu zaawansowanej NSCLC (z wyjątkiem pacjentów EGFR-pozytywnych). Połączenie trzech chemioterapeutyków w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanej NSCLC nie jest rutynowo zalecane w oparciu o aktualne dane.</li> <li>• Terapia powinna być kontynuowana przez cztery cykle u większości pacjentów, i nie więcej niż sześć cykli w przypadku pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.</li> <li>• Dopuszczalne alternatywy dla chemioterapii skojarzonej obejmują schematy dwulekowe nieoparte na platynie i monoterapię:</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ w przypadku pacjentów ze granicznym stanem funkcjonalnym (PS = 2) zalecane jest stosowanie chemioterapii jednolekowej z użyciem winorelbininy, gemcytabiny, paklitakselu, docetakselu lub pemetreksedu (tylko u chorych na raka płaskonabłonkowego);</li> <li>◦ w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, którzy nie tolerują kombinacji opartej na platynie, chemioterapia jednolekowa za pomocą winorelbininy, gemcytabiny, docetakselu lub pemetreksedu (dotyczy pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym) wiąże się ze zwiększonym przeżyciem i jakością życia w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą, jednak starsi pacjenci z dobrym stanem funkcjonalnym (PS = 0-1) powinni otrzymywać dwulekową chemioterapię skojarzoną opartą na platynie.</li> <li>• Zalecana jest monoterapia pierwszego rzutu inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego (EGFR) gefitynibem u pacjentów z NSCLC z dodatnią mutacją EGFR.</li> <li>• Badanie mutacji EGFR powinno się przeprowadzać u wszystkich kwalifikujących się pacjentów z zaawansowaną histologią NSCLC i gruczolakoraka (w tym gruczolakowatością), w przypadku których rozważa się terapię pierwszego rzutu gefitynibem, niezależnie od płci, pochodzenia etnicznego i palenia.</li> <li>• Chemioterapia drugiej i kolejnej linii w przypadku zaawansowanego NSCLC obejmuje docetaksel lub erlotynib w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub leczenie jedną substancją, która nie była wcześniej stosowana.</li> <li>• <b>Kryzotynib</b> został dopuszczony do leczenia drugiego rzutu u pacjentów z rearanżacją ALK.</li> <li>• Testy mutacji ALK powinny mieć miejsce w przypadku wszystkich kwalifikujących się pacjentów z histologią zaawansowanego NSCLC i gruczolakoraka (w tym gruczolakowatością), którzy mogą być włączeni do terapii drugiej linii z zastosowaniem leku <b>kryzotynib</b>.</li> <li>• Zaleca się radioterapię paliatywną w celu złagodzenia i profilaktyki objawów.</li> </ul>
SIGN 2014 (Szkocja)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z mutacją EGFR zalecana jest monoterapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR.</li> <li>• U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG, z niepotwierdzoną mutacją EGFR zaleca się podjęcie 2-lekowej chemioterapii, w skład której wchodzi cisplatyna i pemetreksed.</li> <li>• U pozostałych pacjentów z NDRP zaleca się stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji: paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, winorelbiną.</li> </ul>

Zgodnie z wytycznymi, w I linii leczenia NDRP w stopniu III/IV najczęściej wybieraną terapią początkową jest dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna, karboplatyna) oraz jednym z leków trzeciej generacji (pemetreksed, docetaksel, paklitaksel, gemcytabina, winorelbinina). Nie ma jednego standardowego schematu leczenia w przypadku rozpoznania niepłaskonabłonkowego NDRP, należy jedynie pamiętać, aby schemat terapii nie opierał się na pemetreksedzie. U wybranych chorych można rozważyć również połączenie dwulekowej chemioterapii z bewacyzumabem lub cetuksymabem.

W przypadku pacjentów z rearanżacją genu ROS1 europejskie wytyczne ESMO zalecają rozważyć z pacjentem terapie celowane (np. kryzotyrib, wandetanib, dabrafenib, trastuzumab) - mogą być one rozważane u poszczególnych pacjentów w oparciu o spodziewany stosunek korzyści do ryzyka, wiarygodność biologiczną, dane przedkliniczne oraz ograniczone dane dotyczące skuteczności terapii w różnych wskazaniach. W amerykańskich wytycznych NCCN, ASCO oraz w kanadyjskich wytycznych CCO jako opcję terapeutyczną w tej grupie pacjentów wskazano kryzotyrib. W pozostałych wytycznych brak jest specyficznych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Informacje dotyczące leczenia dalszych linii zidentyfikowano jedynie w części wytycznych, przy czym w większości przypadków dotyczyły one populacji innej niż wnioskowana, terapii eksperymentalnych lub nier refundowanych w Polsce (wytyczne ESMO, CCO, PTOK).

Wytyczne NCCN traktują kolejne linie leczenia (po pierwszej) łącznie, wskazując na zależność później stosowanych terapii od wcześniejszego leczenia, podtypu histologicznego, obecności objawów itp.

Wytyczne ASCO stwierdzają brak wystarczających dowodów klinicznych pozwalających na wypracowanie rekomendacji za, albo przeciw, rutynowemu stosowaniu leków cytotoksycznych w 3 linii. Zalecają natomiast rozważenie na tym etapie leczenia terapii eksperymentalnych, udziału w badaniach klinicznych oraz kontynuowanie leczenia wspomagającego.

Wytyczne ESMO wskazują, że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z leczenia systemowego III lub IV linii.

## 2.8 Wybór populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spełniający następujące kryteria włączenia do programu lekowego (w oparciu o projekt programu lekowego przedłożony wraz z wnioskiem refundacyjnym):

### Pierwsza linia leczenia

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego podtypu (ang. Not Otherwise Specified, NOS);
- 2) stopień zaawansowania miejscowego III z wyłączeniem chorych kwalifikujących się do leczenia radykalnego lub stadium uogólnienia (stopień IV) na podstawie badań obrazowych;
- 3) potwierdzenie obecności rearanżacji genu ROS-1 na podstawie badania metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH);
- 4) brak przebytego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca o charakterze paliatywnym;



- 5) brak przebytego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej ROS-1 - do programu, kwalifikowani są pacjenci uprzednio leczeni kryzotynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii (w celu zapewnienia kontynuacji leczenia);
- 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia;
- 7) możliwość zmierzenia zmian nowotworowych;
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) stopień sprawności 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 10) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
- 11) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego:
  - a. liczba granulocytów większa lub równa 1500/mm<sup>3</sup>,
  - b. liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm<sup>3</sup>;
- 12) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek:
  - a. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
  - b. klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min;
- 13) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:
  - a. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
  - b. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
- 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

### **Druga lub trzecia linia leczenia**

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego podtypu (ang. Not Otherwise Specified, NOS);
- 2) stopień zaawansowania miejscowego III z wyłączeniem chorych kwalifikujących się do leczenia radykalnego lub stadium uogólnienia (stopień IV) na podstawie badań obrazowych;

- 3) potwierdzenie obecności rearanżacji genu ROS-1 na podstawie badania metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH);
- 4) potwierdzenie progresji po przebyłym leczeniu farmakologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca o charakterze paliatywnym 1 i/lub 2 linii;
- 5) brak przebytego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej ROS-1 - do programu, kwalifikowani są pacjenci uprzednio leczeni kryzotynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii (w celu zapewnienia kontynuacji leczenia);
- 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia;
- 7) możliwość zmierzenia zmian nowotworowych;
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) stopień sprawności 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 10) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
- 11) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego:
  - a. liczba granulocytów większa lub równa 1500/mm<sup>3</sup>,
  - b. liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm<sup>3</sup>;
- 12) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek:
  - a. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
  - b. klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min;
- 13) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:
  - a. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
  - b. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
- 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 3 Interwencja

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Xalkori. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W tabeli poniżej (Tab. 12) podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Xalkori].

**Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• XALKORI 200 mg kapsułki twarde, biała nieprzezroczysta i różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem Pfizer na wieczku oraz CRZ 200 na kopusie. EAN: 5909991004484.</li><li>• XALKORI 250 mg kapsułki twarde, różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem Pfizer na wieczku oraz CRZ 250 na kopusie. EAN: 5909991004507.</li></ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XE16
<b>Substancja czynna</b>	kryzotynib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
<b>Dawkowanie</b>	250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. Recepteur d'Origine Nantais RTK). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK, ROS1 i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym [EML4]-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i [NPM]-ALK (nucleophosmin), zdarzenia fuzji ROS1 lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach in vivo. Kryzotynib wykazywał także znaczącą aktywność przeciwnowotworową w badaniach przeszczepów heterogenicznych u myszy, gdzie nowotwory generowano przy użyciu panelu linii komórek NIH-3T3 zmodyfikowanych w celu ekspresji kluczowych fuzji ROS1 zidentyfikowanych w nowotworach człowieka. Przeciwnowotworowa skuteczność kryzotynibu była zależna od dawki i wykazywała korelację z hamowaniem fosforylacji ROS1 w warunkach in vivo.

*Źródło: ChPL Xalkori*

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej (Tab. 13) przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 lipca 2016
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. <i>anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer</i>).</li> <li>• W leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</li> <li>• w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagany okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

### 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Wskazaniami do stosowania produktu Xalkori są:

- leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. *anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer*).
- leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
- leczenie dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

### 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

#### Badanie ALK i ROS1

Przy kwalifikacji pacjentów do leczenia produktem Xalkori konieczne jest wykonanie dokładnego i zwalidowanego testu na obecność rearanżacji genu ALK lub ROS1.

Przed rozpoczęciem leczenia kryzotynibem należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni lub ROS1-dodatni NDRP. Oceny należy przeprowadzić w laboratoriach z udokumentowanym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach.

#### Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą. Nie należy ich kruszyć, rozpuszczać lub otwierać. Można je przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, gdyż mogą one powodować zwiększenie stężenia kryzotynibu w osoczu. Należy unikać stosowania ziela dziurawca zwyczajnego, gdyż może zmniejszać stężenie kryzotynibu w osoczu.

## **Dawkowanie**

Zalecany schemat dawkowania produktu Xalkori to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.

W przypadku pominięcia dawki, produkt należy przyjąć jak najszybciej. Jeżeli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym czasie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

## **Dostosowywanie dawki**

W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu lub zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę produktu Xalkori należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku, gdy konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki, można ją zmodyfikować do 250 mg raz na dobę, po uwzględnieniu indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.

## **3.1.4 Mechanizm działania**

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. Recepteur d'Origine Nantais RTK). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK, ROS1 i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym [EML4]-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i [NPM]-ALK (nudeophosmin), zdarzenia fuzji ROS1 lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach *in vivo*. Kryzotynib wykazywał także znaczącą aktywność przeciwnowotworową w badaniach przeszczepów heterogenicznych u myszy, gdzie nowotwory generowano przy użyciu panelu linii komórek NIH-3T3 zmodyfikowanych w celu ekspresji kluczowych fuzji ROS1 zidentyfikowanych w nowotworach człowieka. Przeciwnowotworowa skuteczność kryzotynibu była zależna od dawki i wykazywała korelację z hamowaniem fosforylacji ROS1 w warunkach *in vivo*.

## **3.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na kryzotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

### 3.1.6 Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania produktu leczniczego obejmuje ogólne leczenie wspomagające. Nie ma antidotum dla produktu Xalkori.

### 3.1.7 Działania niepożądane

Dane opisane poniżej dotyczą ekspozycji na produkt Xalkori 1669 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC, którzy uczestniczyli w 2 randomizowanych badaniach fazy III (badania PROFILE 1007 i PROFILE 1014) oraz w 2 jednoramiennych badaniach (badania PROFILE 1001 i PROFILE 1005), i 53 pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC, którzy brali udział w jednoramiennym badaniu PROFILE 1001, łącznie 1722 pacjentów. Pacjenci otrzymywali początkową dawkę doustną 250 mg dwa razy na dobę przyjmowaną w sposób ciągły. W badaniu PROFILE 1014 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 47 tygodni u pacjentów w grupie leczonej kryzotynibem (N=171); mediana czasu trwania leczenia wynosiła 23 tygodnie u pacjentów, którzy przeszli z grupy chemioterapii do grupy otrzymującej leczenie kryzotynibem (N=109). W badaniu PROFILE 1007 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 48 tygodni u pacjentów w grupie leczonej kryzotynibem (N=172). W przypadku pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC w badaniach PROFILE 1001 (N=154) i PROFILE 1005 (N=1063) mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 57 i 45 tygodni. W przypadku pacjentów z ROS1-dodatnim NSCLC w badaniu PROFILE 1001 (N=53) mediana czasu trwania leczenia wynosiła 101 tygodni. Najcięższymi działaniami niepożądanymi występującymi u 1722 pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC są: hepatotoksyczność,ILD/zapalenie płuc, neutropenia i wydłużenie odstępu QT. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 25\%$ ) u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC są: zaburzenia widzenia, nudności, biegunka, wymioty, obrzęk, zaparcie, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy i neuropatia.

W Tab. 14. przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u 1722 pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC, którzy otrzymywali kryzotynib w 2 randomizowanych badaniach fazy III (PROFILE 1007 i PROFILE 1014) oraz 2 jednoramiennych badaniach klinicznych (PROFILE 1001 i PROFILE 1005).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 3\%$ , częstość bez względu na przyczynę), które doprowadziły do czasowego odstawienia produktu, były neutropenia (11%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (7%), wymioty (5%) i nudności (4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 3\%$ , częstość bez względu na przyczynę), które doprowadziły do zmniejszenia dawki, były zwiększenie aktywności aminotransferaz (4%) i neutropenia (3%). Działania niepożądane, bez względu na przyczynę, związane z leczeniem były powodem odstawienia produktu na stałe u 302 (18%) pacjentów, przy czym najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1\%$ ) były śródmiąższowa choroba płuc (1%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (1%).

Działania niepożądane wymienione w Tab. 14. przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania, które zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie

może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu (N=1722).**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbędnie często
Zaburzenia krwi układu obrotowego	Neutropenia <sup>a</sup> (22%) Miedokrwistość <sup>b</sup> (15%) Leukopenia <sup>c</sup> (15%)		
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	Zmniejszenie apetytu (30%)	Hipofosfatemia (6%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia <sup>d</sup> (25%) Zaburzenia smaku (21%)		
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia* (63%)		
Zaburzenia serca	Zawroty głowy <sup>e</sup> (26%) Bradykardia <sup>f</sup> (13%)	Niewydolność serca <sup>g</sup> (1%) Wydłużenie odstępu QT w EKG (4%) 0 mdlenia (3%)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmięzszowa choroba płuc (3%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty (51%) Biegunka (54%) Mudności (57%) Zapalenie (43%) Ból brzucha <sup>h</sup> (21%)	Zapalenie przełyku <sup>i</sup> (2%) Niestrawność (2%)	Perforacja przewodu pokarmowego <sup>j</sup> (<1%)
Zaburzenia wątroby dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz <sup>k</sup> (32%)	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (7%)	Niewydolność wątroby (<1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wypłytki (13%)		
Zaburzenia nerek dróg moczowych		Tortioz nerek <sup>l</sup> (3%) Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>m</sup> (2%)	Ostra niewydolność nerek (<1%) Niewydolność nerek (<1%)
Zaburzenia ogólnego stanu w miejscu podania	0bączek <sup>n</sup> (47%) Zmęczenie (30%)		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi <sup>o</sup> (2%)	

Terminy opisujące zdarzenia, które reprezentują to samo pojęcie medyczne lub chorobę, zostały zgrupowane i wymienione w tabeli jako pojedyncze zdarzenia niepożądane. Zdarzenia, które rzeczywiście zgłoszono w badaniu do wyznaczonej daty, i które zostały zaklasyfikowane do danego zdarzenia niepożądanego zostały podane w nawiasach, jak wymieniono poniżej.

<sup>a</sup> Neutropenia (Gonocytopenia neutrocytopenia, Neutropenia, Zmniejszenie liczby neutrocytów).

<sup>b</sup> Miedokrwistość (Miedokrwistość, Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, Miedokrwistość niedoborowa).

<sup>c</sup> Leukopenia (Leukopenia, Zmniejszenie liczby leukocytów).

<sup>d</sup> Neuropatia (Iluzje pieczenia, Zaburzenia czucia, Mrowienie, Zaburzenia apetytu, Zwiększona wrażliwość, Niedowidzenie, Hipotonia, Zaburzenia ruchowe, Zanik mięśni, Osłabienie mięśni, Neuropatia, Zapalenie nerwu, Neuropatia obwodowa, Neurotoksyczność, Parastezje, 0bwodowa neuropatia ruchowa, 0bwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, 0bwodowa neuropatia czuciowa, Fobie nerwu strzałkowego, Polineuropatia, Zaburzenia czuciowe, Pieczenie skóry).

<sup>e</sup> Zaburzenia widzenia (Podwójne widzenie, Widzenie z efektem halo, Światłowstręt, Błąk, Niewyraźne widzenie, Zmniejszenie ostrości wzroku, Jasne widzenie, Osłabienie widzenia, Persewernacja wzrokowa, Męty walec szklistym).

<sup>f</sup> Zawroty głowy (Zaburzenia równowagi, Zawroty głowy, 0rtostatyczne zawroty głowy, Stan przedmorderkowy).

<sup>g</sup> Bradykardia (Bradykardia, Zmniejszenie częstości rytmu serca, Bradykardia zatokowa).

\* Nie wydolność serca (nie wydolność serca, zastójowe niewydolność serca, zmniejszenie frakcyjnej wyrzutowej, niewydolność lewokomorowa, obrzęk płuca). W badaniach klinicznych (n=1722) u 19 (1,1%) pacjentów leczonych kryzotynibem stwierdzono niewydolność serca różnego stopnia, u 8 (0,5%) pacjentów była to choroba stopnia 3. lub 4., a u 3 (0,2%) pacjentów prowadząca do zgonu.

\* Śródmięszkowa choroba płuca (Zespół ostrej niewydolności oddechowej, Zapalenie pęcherzyków płucnych, Śródmięszkowa choroba płuca, Zapalenie płuca).

\* Ból brzucha (Dyskomfort w jamie brzusznej, Ból brzucha, Ból w podbrzuszu, Ból w nadbrzuszu, Tkliwość jamy brzusznej).

\* Zapalenie przełyku (Zapalenie przełyku, Owrzodzenie przełyku).

\* Perforacja przewodu pokarmowego (Perforacja przewodu pokarmowego, Perforacja jelit, Perforacja jelita grubego).

\* Zwiększenie aktywności aminotransferaz (Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Nieprawidłowa czynność wątroby, Nieprawidłowy wynik badania czynności wątroby, Zwiększenie aktywności aminotransferaz).

\* Torbiel nerki (Ropień nerki, Torbiel nerki, Kwotokz torbieł nerki, Zakażenie torbieł nerki).

\* Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny).

\* Obrzęk (Obrzęk twarzy, Obrzęk uogólniony, Obrzęk miejscowy, Umiejscowiony obrzęk, Obrzęk, Obrzęk obwodowy, Obrzęk tkanek osłodołu).

\* Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi (Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi, Hipogonadyzm, Hipogonadyzm wtórny).

### 3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Xalkori powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

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

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

### 3.2.1 Warunki refundacji dla preparatu Xalkori®

Wnioskowane jest finansowanie preparatu Xalkori ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Xalkori w niniejszym wskazaniu jest wnioskowany do refundacji w ramach programu lekowego.

Tab.15. Wnioskowany sposób finansowania.

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy.
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie.
<b>Grupa limitowa</b>	1151.0, Kryzotynib.
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	





W poniższej tabeli (Tab. 16) zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

**Tab.16. Wnioskowane wskazanie.**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie RDS1-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Patrz rozdział 2.8
<b>Określenie czasu leczenia preparatem Xalkori</b>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w kolejnym wierszu tabeli oraz zasadami terapii określonymi poniżej:</p> <p>Stosowanie kryzotyningu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych;</p> <p>W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</li><li>2) w czasie leczenia - co 8 tygodni.</li></ol> <p>Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) zmiany pierwotnej:<ol style="list-style-type: none"><li>a. badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza</li></ol></li><li>2) zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych;</li></ol> <p>Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1) progresja choroby:<ol style="list-style-type: none"><li>a. powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%</li></ol></li><li>lub</li><li>b. pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany - potwierdzone w badaniu przedmiotowym lub obrazowym z wyjątkiem nowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).</li></ol>

	<p>U chorych z progresją w obrębie OUN dopuszcza się kontynuację leczenia kryzotynibem po przeprowadzeniu radioterapii na obszar OUN (SBRT lub WBRT). Rekomenduje się odstawienie kryzotynibu 1 dzień przed rozpoczęciem radioterapii i wznowienie leczenia następnego dnia po zakończeniu napromieniania.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) pogorszenie stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</li> <li>3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria);</li> <li>4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC;</li> <li>5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</li> <li>6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</li> <li>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li> <li>8) rezygnacja chorego - wycofanie zgody na udział w programie.</li> </ol>
<p><b>Schemat dawkowania i sposób podawania leków</b></p>	<p>Zalecana dawka dobową kryzotynibu wynosi 500 mg (podanie 2 razy dziennie po 250 mg) i powinna być przyjmowana codziennie o tej samej porze dnia niezależnie od posiłków;</p> <p>W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku, gdy konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki można ją zmodyfikować do 250 mg raz na dobę, po uwzględnieniu indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji. Wtyczne dotyczące zmniejszania dawki po wystąpieniu hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
<p><b>Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka gruczołowego płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanek raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego podtypu (ang. Not Otherwise Specified, NOS);</li> <li>2) potwierdzenie obecności rearanżacji genu ROS-1 na podstawie badania metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH);</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>9) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</li> </ol>

	<p>1) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>7) EKG.</li> </ol> <p>Oznaczenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej i aktywności aminotransferazy asparaginianowej w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie.</p> <p>Pozostałe badania wykonywane są co 4 tygodnie.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</li> <li>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p>Badania wykonywane są co 8 tygodni.</p>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Xalkori®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Xalkori ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1 w ramach programu lekowego.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1151.0, Kryzotyrib. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie kryzotyrib, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Preparat Xalkori jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego:

- B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Xalkori o leczenie pacjentów z rearanżacją genu ROS1 [REDACTED]

### **3.2.3 Rekomendacje refundacyjne**

#### **3.2.3.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT**

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania kryzotyningu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1. W poniższej tabeli (Tab. 17) zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące preparatu Xalkori bez względu na wskazanie.

**Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące preparatu Xalkori.**

Nr i data wydania	Wskaźanie	Uchwała /Stanowisko /Opinia RKG/ RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
180/2013 i 181/3013 z dnia 09.09.2013 [rekomendacja AOTMiT 2013]	Leczenie nie drobno komórkowego raka płuca ALK-dodatkowego	Negatywna Uzasadnienie: Kryzotynib został przez Komisję Europejską warunkowo dopuszczony do obrotu w październiku 2012 r. na okres 1 roku. Dotychczasowe dowody skuteczności wnioskowanego produktu pochodzą z pojedynczego niezależnego, dwuramiennego badania 3. fazy, w którym nie potwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów, a jedynie wydłużenie czasu do progresji choroby z 3 do 7,7 miesięcy i subiektywne odczucie poprawy jakości życia. Badanie to odznaczało się ograniczeniami utrudniającymi jednoznacznie interpretację danych i nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej rekomendacji. Ponadto, dostępne dane wskazują, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo.	-
73/2017 i 74/2017 z dnia 10.07.2017 oraz 45/2017 z dnia 19.07.2017 [rekomendacja AOTMiT 2017]	Leczenie nie drobno komórkowego raka płuca ALK-dodatkowego - pierwsza linia leczenia	Pozytywna Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (crizotinibum), leczenie niedrobno komórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobno komórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka i jego doprecyzowania	Negatywna Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twarde, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twarde, we wskazaniu: Leczenie niedrobno komórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobno komórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Uzasadnienie rekomendacji

Nr i data wydania	Wska zanie	Uchwała /Stanowisko /Opinia RKG/P	Rekomendacje Prezesa ADTMIT
			Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.2.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Xalkori. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 28.04.2017 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nihr.ac.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Xalkori.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>Niedrobnokomórkowy rak płuc z obecnością rearanżacji genu ROS1</b>		
HSRIC, 2016	Leczenie zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ROS1 - pierwsza linia.	Gdyby leczenie kryzotynibem zostało dopuszczone do stosowania w Wielkiej Brytanii, mogłoby stanowić nową opcję terapeutyczną u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, która może poprawić przeżycie i powodować mniej działań niepożądanych niż obecnie stosowane leki (zwykle chemioterapia).
AWMSG, 2017	Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ROS1.	Brak wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego.
NCPE, 2017	Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ROS1.	Negatywna rekomendacja.
G-BA, 2017	Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ROS1.	Pozytywna rekomendacja.
<b>Pozostałe wskazania</b>		

NICE, 2016	Dorośli pacjenci z uprzednio leczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Lek rekomendowany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Lek jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewni zniżkę uzgodnioną w schemacie dostępu pacjentów.
NICE, 2016	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Lek rekomendowany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Lek jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewni zniżkę uzgodnioną w schemacie dostępu pacjentów.
HSRIC, 2015	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ALK - pierwsza linia.	Brak jednoznacznego stanowiska.
SMC, 2016	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Pozytywna rekomendacja.
AWMSG, 2013	Dorośli pacjenci z uprzednio leczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Produkt spełnia kryteria wykluczenia z powodu oceny NICE.
AWMSG, 2016	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Produkt spełnia kryteria wykluczenia z powodu oceny NICE.
NCPE, 2017	Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ALK - pierwsza linia.	Negatywna rekomendacja.
NCPE, 2013 Aktualizacja: 2015	Dorośli pacjenci z uprzednio leczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Negatywna rekomendacja refundacyjna ze względu na brak efektywności kosztowej, jednak w 2015 roku przyznano refundację wskutek tajnych negocjacji cenowych.
HAS, 2013	Dorośli pacjenci z uprzednio leczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Pozytywna rekomendacja.
G-BA, 2016	Dorośli pacjenci z uprzednio leczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Pozytywna rekomendacja.
G-BA, 2016	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Pozytywna rekomendacja.
CADTH, 2013 Aktualizacja: 2015	Dorośli pacjenci z uprzednio leczonym zaawansowanym nowotworem niedrobnokomórkowym płuc z obecnością rearanżacji genu ALK.	Pozytywna rekomendacja pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej.



## 4 Technologie opcjonalne

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016]: *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:*

- wykaz świadczeń gwarantowanych;
- analiza rynku sprzedaży leków;
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;
- rejestry.

Mając na uwadze powyższe, w kolejnych rozdziałach przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

#### 4.1.1 I linia leczenia

Aktualne wytyczne w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium III/IV) zalecają stosowanie następujących schematów terapii, mogących stanowić potencjalne komparatory dla kryzotybinu:

dwulekowe schematy chemioterapii oparte na związkach platyny:

- pemetreksed + pochodne platyny;
  - o gemcytabina + pochodne platyny;
  - o taksoidy (docetaksel, paklitaksel) + pochodne platyny;
  - o winorelbina + pochodne platyny;
- inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR:
  - o erlotynib;

- o afatynib;
- o gefitynib;
- dwulekowy schemat chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzum abem.

W analizie zrezygnowano z porównania z inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynibem, afatynibem i gefitynibem), ze względu na fakt, iż substancje te refundowane są w leczeniu chorych z potwierdzoną mutacją EGFR. W oparciu o dane przedstawione w niniejszym dokumencie, należy przyjąć, że występowanie mutacji EGFR wyklucza obecność rearanżacji genu ROS1.

W zaleceniach ESMO wydanych przed wprowadzeniem kryzotynibu [ESMO 2014] w populacji pacjentów z NDRP o histologii gruczolakoraka zalecano stosowanie dwulekowej chemioterapii opartej na platynie. W wytycznych tych wyróżniono skojarzenie pemetreksedu ze związkami platyny sugerując, że jest to preferowany schemat terapii w tym wskazaniu. [ESMO 2014] Zwrócono również uwagę na jego wyższą skuteczność w porównaniu do terapii skojarzonej docetaksel + pochodne platyny. Ze względu na chęć porównywania się w analizie wyłącznie z najskuteczniejszymi technologiami uznano ten fakt za wystarczający do pominięcia schematu docetaksel + pochodne platyny w roli komparatora. Oprócz docetakselu, do taksanów I generacji zaliczany jest również paklitaksel. Mając na uwadze brak dowodów klinicznych świadczących o wyższej skuteczności schematu paklitaksel + pochodne platyny w porównaniu do schematu docetaksel + pochodne platyny, skojarzenie oparte na paklitakselu również pominięto w roli komparatora. [Schiller 2002] Jeśli chodzi o schemat gemcytabina + pochodne platyny, jest on preferowany w leczeniu płaskonabłonkowego raka płuca, natomiast w leczeniu NDRP o histologii gruczolakoraka cechuje się on istotnie statystycznie niższą skutecznością w porównaniu do schematu pemetreksed + pochodne platyny. [Scagliotti 2008] Biorąc pod uwagę, że rearanżacja genu ROS1 występuje wyłącznie u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub zawierającego komponent utkania gruczołowego, schemat gemcytabina + pochodne platyny również nie został uwzględniony w analizie. Zrezygnowano również z porównania ze schematem winorelbina + pochodne platyny, ponieważ charakteryzuje się on gorszym profilem toksyczności w porównaniu do preferowanego schematu pemetreksed + pochodne platyny zwłaszcza w zakresie gorączki neutropenicznej i hospitalizacji nią spowodowanych. [Faller 2011]

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że komparatorem dla kryzotynibu w zdefiniowanej populacji jest schemat dwulekowy pemetreksed + pochodne platyny. W Polsce w ramach obecnego programu lekowego dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34) [B.6] refundowany jest jedynie schemat dwulekowy: pemetreksed + cisplatyne. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w warunkach polskich, jedynie skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną stanowi technologię opcjonalną dla kryzotynibu. Mając na uwadze komentarze analityków AOTMiT do dokumentacji przygotowanej dla kryzotynibu w leczeniu ALK+ NDRP, zdecydowano, że w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet uwzględnione zostaną koszty tańszych dostępnych schematów leczenia tj. skojarzenia pochodnych platyny (cisplatyny lub karboplatyny) z paklitaksellem, winorelbina lub gemcytabina.

Uwzględniony w analizie nie zostanie również schemat lekowy z wykorzystaniem bewacyzumabu, ponieważ w chwili obecnej nie jest on refundowany w przedmiotowym wskazaniu.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 19.

**Tab. 19. Zestawienie wybranych komparatorów w I linii.**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
schemat dwulekowy: pemetreksed + cisplatyna	W analizowanej populacji pacjentów jest to najskuteczniejsza refundowana opcja terapeutyczna, rekomendowana w wytycznych klinicznych oraz najczęściej wykorzystywana w praktyce klinicznej w Polsce. Refundowane inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, tj. erlotynib, a fatynib i gefitynib, nie stanowią komparatora dla kryzotyningu ze względu na fakt, iż substancje te refundowane są w leczeniu chorych z potwierdzoną mutacją EGFR, która wyklucza obecność rearanżacji genu RDS1.

#### 4.1.2 II linia leczenia

Aktualne wytyczne zalecają w drugiej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium III/IV) stosowanie następujących schematów terapii, mogących stanowić potencjalne komparatory dla kryzotyningu:

- pemetreksed;
- docetaksel;
- inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR:
  - o erlotynib;
  - o gefitynib.

W opinii konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, [REDAKTOR] stosowanie innych leków niż wskazane powyżej w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP o histologii gruczolakoraka nie ma uzasadnienia naukowego. [AWA nintedanib]

W analizie zrezygnowano z porównania z inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynibem i gefitynibem), ze względu na fakt, iż substancje te refundowane są w leczeniu chorych z potwierdzoną mutacją EGFR. W oparciu o dane przedstawione w niniejszym dokumencie można przyjąć, że występowanie mutacji EGFR wyklucza obecność rearanżacji genu ROS1.

Spśród wymienionych w wytycznych leków komparatorami dla kryzotyningu będą:

- pemetreksed;
- docetaksel.

W opinii [REDAKTOR], w przypadku leczenia NDRP o histologii gruczolakoraka bardziej uzasadnione jest stosowanie pemetreksedu. [AWA kryzotyning] Mając na uwadze powyższą ocenę, w niniejszej analizie za pierwszorzędowy komparator uznano pemetreksed, natomiast za drugorzędowy - docetaksel.

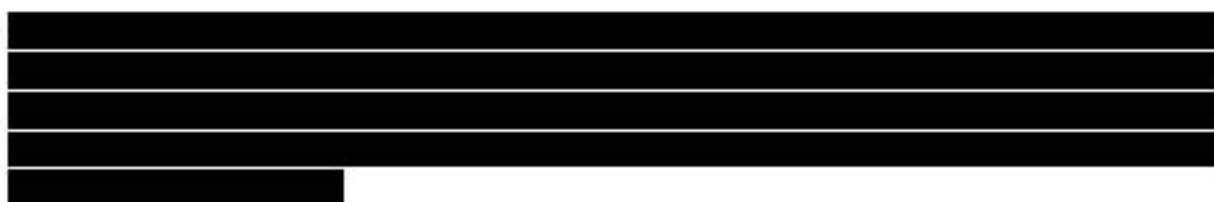
Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych, technologie stosowane obecnie we wnioskowanym wskazaniu obejmują: pemetreksed lub docetaksel.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 19.

**Tab. 20. Zestawienie wybranych komparatorów w II linii.**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
pemetreksed	Pierwszo rzędowy komparator. Refundowany w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Refundowane inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, tj. erlotynib, i gefitynib, nie stanowią komparatora dla kryzotynibu ze względu na fakt, iż substancje te refundowane są w leczeniu chorych z potwierdzoną mutacją EGFR, która wyklucza obecność rearanżacji genu RDS1.
docetaksel	Drugorzędowy komparator. Zalecany w aktualnych wytycznych klinicznych. Refundowany w analizowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii (C.19).

### 4.1.3 III linia leczenia



Z badania ankietowego wynika, że w ramach III linii leczenia NDRP podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:



## 4.2 Refundowane technologie medyczne w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ] ustalono, że w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii skierowanych przeciw rearanżacji genu ROS1, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do chemioterapii i stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ROS1.

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc bez mutacji EGFR refundowane są:

- pemetreksed;
- cisplatyna;
- karboplatyną;
- docetaksel;
- paklitaksel;
- gemcytabina;
- winorelbina.

#### **Określenie sposobu i poziomu finansowania pemetreksedu**

Pemetreksed jest objęty refundacją w ramach programu lekowego B.6. dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) w grupie limitowej 1034.0, Pemetreksed z poziomem odpłatności *bezpłatny*. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania pemetreksedu. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 21. Sposób i poziom finansowania penicyleksu ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa preparatu	Jednostka opakowania	Kod EAN lub inny kod odzwierciedlający kodowni EAN	Termin ważności zycie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa emulsiowa	Urządzenie cenowe	Cena hurtowa brutto	Wysokość cenowa finansowania	Charakterystyka cenowa (maksymalna wartość obrotów refundacji - w zł CD 10)	Poziom odpłatności	Wysokość odpłatności refundacji
Penicylina	Amoxicillin 100 mg, proszek do przygotowania zawiesiny w saszetkach, 100 mg	1 l, 100 mg	590999000000	2016-07-01	Staw	0,54 D, Penicylina	764, 10	500, 51	504, 01	5, 6	bezpłatny	0, 00
Penicylina	Amoxicillin 500 mg, proszek do przygotowania zawiesiny w saszetkach, 500 mg	1 l, 500 mg	590999000064	2016-07-01	Staw	0,54 D, Penicylina	500, 12	401, 25	1900, 05	5, 6	bezpłatny	0, 00
Penicylina	Penicylina, proszek do przygotowania zawiesiny w saszetkach, 100 mg	1 l, 10 ml	590999125206	2016-05-01	Staw	0,54 D, Penicylina	561, 60	507, 65	504, 01	5, 6	bezpłatny	0, 00
Penicylina	Penicylina, proszek do przygotowania zawiesiny w saszetkach, 1000 mg	1 l, 50 ml	590999125200	2016-05-01	Staw	0,54 D, Penicylina	5616, 00	5076, 00	5040, 10	5, 6	bezpłatny	0, 00
Penicylina	Penicylina, proszek do przygotowania zawiesiny w saszetkach, 500 mg	1 l, 25 ml	590999125215	2016-05-01	Staw	0,54 D, Penicylina	2205, 00	1745, 40	1900, 05	5, 6	bezpłatny	0, 00
Penicylina	Penicylina, proszek do przygotowania zawiesiny w saszetkach, 100 mg	1 l, .	590999125215	2016-05-01	Staw	0,54 D, Penicylina	411, 15	432, 01	432, 01	5, 6	bezpłatny	0, 00

Substancje czynne	Nazwa produktu leczniczego	Jednostka opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin ważności zycie dający	Okres obrotowy w zycie dający	Grupa farmakologiczna	Urządzenie cenne dla	Całkowita wartość brutto	Wysokość cenowa	Wysokość cenowa	Opis cenowy z uwzględnieniem kosztów wykonania objętych refundacją (wg ICD 10)	Przebieg choroby	Wysokość dopłaty przewidzianej w brzo
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 l. l.	5055565 734756	2016-05-01	Stau	B54A.0, Pamoclocholum	H171, 50	4550, 05	4550, 05	5.6.	bezglówny	0, 00	
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 500 mg	1 l. l.	5055565 734800	2016-05-01	Stau	B54A.0, Pamoclocholum	1000, 75	1190, 04	1190, 04	5.6.	bezglówny	0, 00	
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 100 mg	1 l. l. ga 10 ml	5909991 328755	2016-11-01	Stau	B54A.0, Pamoclocholum	506, 00	504, 01	504, 01	5.6.	bezglówny	0, 00	
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 500 mg	1 l. l. ga 25 ml	5909991 328977	2016-11-01	Stau	B54A.0, Pamoclocholum	1751, 00	1920, 05	1920, 05	5.6.	bezglówny	0, 00	
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 100 mg	1 l. l.	5909991 329295	2017-07-01	Stau	B54A.0, Pamoclocholum	575, 00	596, 90	596, 90	5.6.	bezglówny	0, 00	
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 500 mg	1 l. l.	5909991 329409	2017-07-01	Stau	B54A.0, Pamoclocholum	1944, 00	2041, 00	2041, 00	5.6.	bezglówny	0, 00	
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 100 mg	1 l. l. proszku	590000004 5001	2017-05-01	Stau	B54A.0, Pamoclocholum	452, 00	455, 60	455, 60	5.6.	bezglówny	0, 00	

Substancje czynne	Nazwa produktu leczniczego	Jednostka opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin ważności zycie dający	Okres obrotowy w zycie dający	Grupa farmakologiczna	Urządzenie cenne dla ytu	Charakterystyka produktu	Wykazanie produktu farmaceutycznego	Opisanie substancji czynnej w postaci substancji czynnej (mg/CD/ig)	Przebieg choroby	Wykazanie choroby
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fl. przel.	590000004559	2017-05-01	Stau	B05H.01, Pamoclocholum	2160,00	2065,00	2065,00	5.6.	bezglany	0,00
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fl. przel. 10 ml	5907636705079	2016-05-01	Stau	B05H.01, Pamoclocholum	556,00	504,01	504,01	5.6.	bezglany	0,00
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fl. przel. 100 ml	5907636705095	2016-05-01	Stau	B05H.01, Pamoclocholum	5567,00	5040,10	5040,10	5.6.	bezglany	0,00
Pamoclocholum	Pamoclocholum, proszek do przygotowania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fl. przel. 50 ml	5907636705088	2016-05-01	Stau	B05H.01, Pamoclocholum	2751,00	2920,05	2920,05	5.6.	bezglany	0,00



**Określenie sposobu i poziomu finansowania cisplatyny, karboplatyny, docetakselu, paklitakselu, gemcytabiny i winorelbiny**

Cisplatyna, karboplatyna, docetaksel, paklitaksel, gemcytabina i winorelbina objęta jest refundacją w ramach chemioterapii z poziomem odpłatności *bezpłatny* w ramach odpowiednich grupy limitowych - patrz tabela poniżej. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 22. Sposób i poziom finansowania cisplatyny, karboplatyny, docetakselu, paklitakselu, gemcytabiny i winorelbiny ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa, rodzaj i dawka leku	Dawka, czas opakowania	Kod EAN lub inny kod identyfikacyjny kody w EAN	Termin ważności z dnia daty	Okres obrotowy w dniach	Grupa wdrożenia	Urządzenie cenowe	Cena hurtowa brutto	Wysokość cenowa finansowania	Opis sposobu zapłaty za świadczenia zdrowotne w zakresie świadczeń o bieżącej ratyfikacji wg ICD-10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty z budżetu państwa
Carboplatinum	Carboplat, koncentrat, do stosowania doustnego do 10 mg/ml	1 flak., po 60 ml	590990216127	2015-05-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	174,96	133,71	133,71	C. d.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplat, koncentrat, do stosowania doustnego do 10 mg/ml	1 flak., po 100 ml	590990216194	2015-05-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	260,33	215,39	215,39	C. d.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplat, koncentrat, do stosowania doustnego do 10 mg/ml	1 flak., po 5 ml	590990216156	2015-05-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	13,56	19,33	19,33	C. d.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplat, koncentrat, do stosowania doustnego do 10 mg/ml	1 flak., po 15 ml	590990216165	2015-05-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	40,50	40,55	40,55	C. d.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplat, koncentrat, do stosowania doustnego do 10 mg/ml	1 flak., po 45 ml	590990216170	2015-05-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	101,06	107,16	107,16	C. d.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplat - Ebeco, koncentrat, do stosowania doustnego do 10 mg/ml	1 flak., po 60 ml	590990216175	2016-01-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	137,91	197,33	197,33	C. d.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka i forma dawkowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin ważności w zyciu dawkowy	Okres obowiązywania dawkowy	Grupa cenowa	Urządzenie cenne do roku	Cena hurtowa brutto	Wysokość cenowa hurtowa	Wysokość cenowa hurtowa	Charakterystyka cenowa za dawkę lub za opakowanie zawierające dawkę lub opakowanie zawierające dawkę w g (OD 10)	Porównanie cenowe	Wysokość dopłaty z wyliczonej ceny
Carboplatinum	Carboplatin - Elacvic, koncentrat do przygotowania roztworu do wż., 10 mg/ml	1 fl. po 100 ml	590990662760	2016-01-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	270,00	222,50	222,50	222,50	C. A.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin - Elacvic, koncentrat do przygotowania roztworu do wż., 10 mg/ml	1 fl. po 15 ml	590990450003	2016-01-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	45,44	42,76	42,76	42,76	C. A.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin - Elacvic, koncentrat do przygotowania roztworu do wż., 10 mg/ml	1 fl. po 45 ml	590990450007	2016-01-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	140,40	147,42	147,42	147,42	C. A.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin Jaccard, koncentrat do przygotowania roztworu do wż., 10 mg/ml	1 fl. o 15 ml	590990776755	2015-05-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	45,00	45,56	45,56	45,56	C. A.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin Jaccard, koncentrat do przygotowania roztworu do wż., 10 mg/ml	1 fl. o 45 ml	590990776740	2015-05-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	105,00	115,40	115,40	115,40	C. A.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin Jaccard, koncentrat do przygotowania roztworu do wż., 10 mg/ml	1 fl. po 5 ml	590990776756	2016-01-01	5 lat	1005_0, Carboplatinum	13,76	15,61	15,61	15,61	C. A.	bezpłatny	0,00

Substancija cayina	Naziva proiz- davka lekū	Devietai apibovaina	Kod EAN-13 un nro kod atpazīšanas kodam EAN	Termin valdī- vi izveidoti	Ornā- mentu apzīmē- jumi	Grupa im- unitāte	Uzskaites vien- ības	Samērums brūvē	Wysokosc līmeņa	Wysokosc līmeņa	Ornāments un nro kod atpazīšanas kodam EAN-13	Posm atpazīs	Wysokosc līmeņa
Carboplatinum	Carboplatin Janssen, koncentrats da- žņģēģlains rauvens da- nā uz, 10 mg/ml	1 l / ga 60 ml	590990321052	2016-07-01	5 l. o.	1005.0, Carboplatinum	151,76	152,28	152,28	C.1.	bezgluny	0,00	
Carboplatinum	Carboplatin Pflaco, rauvens da žņģēģlains, 10 mg/ml	1 l / ga 5 ml	590990477412	2016-07-01	5 l. o.	1005.0, Carboplatinum	24,24	24,03	24,03	C.1.	bezgluny	0,00	
Carboplatinum	Carboplatin Pflaco, rauvens da žņģēģlains, 10 mg/ml	1 l / ga 15 ml	590990477425	2016-01-01	5 l. o.	1005.0, Carboplatinum	41,91	41,01	41,01	C.1.	bezgluny	0,00	
Carboplatinum	Carboplatin Pflaco, rauvens da žņģēģlains, 10 mg/ml	1 l / ga 45 ml	590990477432	2016-01-01	5 l. o.	1005.0, Carboplatinum	102,27	107,40	107,40	C.1.	bezgluny	0,00	
Cisplatinum	Cisplatin levs, koncentrats da- žņģēģlains rauvens da- nā uz, 1 mg/ml	1 l / ga 10 ml	590990733600	2016-01-01	5 l. o.	1005.0, Cisplatinum	2,64	9,07	9,07	C.11.	bezgluny	0,00	
Cisplatinum	Cisplatin levs, koncentrats da- žņģēģlains rauvens da- nā uz, 1 mg/ml	1 l / ga 50 ml	590990733651	2016-01-01	5 l. o.	1005.0, Cisplatinum	21,40	24,03	24,03	C.11.	bezgluny	0,00	
Cisplatinum	Cisplatin levs, koncentrats da- žņģēģlains rauvens da- nā uz, 1 mg/ml	1 l / ga 100 ml	590990733645	2016-01-01	5 l. o.	1005.0, Cisplatinum	64,20	62,04	62,04	C.11.	bezgluny	0,00	
Cisplatinum	Cisplatin-Ebava, koncentrats da- žņģēģlains rauvens da- nā uz, 1 mg/ml	1 l / ga 10 ml	590990762421	2016-11-01	5 l. o.	1005.0, Cisplatinum	9,05	9,45	9,45	C.11.	bezgluny	0,00	
Cisplatinum	Cisplatin-Ebava, koncentrats da- žņģēģlains rauvens da- nā uz, 1 mg/ml	1 l / ga 50 ml	590990762404	2016-11-01	5 l. o.	1005.0, Cisplatinum	40,12	41,25	41,25	C.11.	bezgluny	0,00	

Substancija czynna	Nazwa substancji dawkowej	Forma farmaceutyczna	Kod EAN lub inny kod odpowiedający kodowi EAN	Termin ważności wzrostu dawki	Okres obowiązywania dawki	Grupa cenowa	Urządzenie dawkujące	Opis hurtowej butelki	Wysokość cenowa finansowania	Charakterystyka substancji czynnej zawiesiny w postaci zawiesiny w roztworze o białych refundacji w g 100-10	Przedmiot odpłatności	Wysokość dopłaty z budżetu państwa
Captoprilum	Captoprilum koncentrat do przygotowania roztworu do użycia, 1 mg/ml	1 flak. o 100 ml	590990982525	2015-05-01	5 lat	1005.0, Captoprilum	19,60	19,52	19,52	C.11.	bezpłatny	0,00
Captoprilum	Captoprilum koncentrat do przygotowania roztworu do użycia, 1 mg/ml	1 flak. o 25 ml	590990825750	2016-07-01	5 lat	1005.0, Captoprilum	17,32	15,14	15,14	C.11.	bezpłatny	0,00
Captoprilum	Captoprilum koncentrat do przygotowania roztworu do użycia, 1 mg/ml	1 flak. o 10 ml	590990825745	2015-05-01	5 lat	1005.0, Captoprilum	6,45	6,30	6,30	C.11.	bezpłatny	0,00
Captoprilum	Captoprilum koncentrat do przygotowania roztworu do użycia, 1 mg/ml	1 flak. o 50 ml	590990825769	2015-05-01	5 lat	1005.0, Captoprilum	24,26	24,29	24,29	C.11.	bezpłatny	0,00
Captoprilum	Captoprilum koncentrat do przygotowania roztworu do użycia, 1 mg/ml	1 flak. o 100 ml	590990829472	2015-05-01	5 lat	1005.0, Captoprilum	64,30	62,04	62,04	C.11.	bezpłatny	0,00
Dacouridium	Dacouridium koncentrat do przygotowania roztworu do użycia, 20 mg/ml	1 flak. o 1 ml	590990810957	2016-07-01	5 lat	1015.0, Dacouridium	71,32	74,24	74,24	C.19.	bezpłatny	0,00
Dacouridium	Dacouridium koncentrat do przygotowania roztworu do użycia, 20 mg/ml	1 flak. o 4 ml	590990810994	2016-07-01	5 lat	1015.0, Dacouridium	147,96	155,56	155,56	C.19.	bezpłatny	0,00

Substancija cayina	Naziva prosti dnevna sila	Deviantac opakovanja	Kod EAN-13 inny kod odpovedajici kodove EAN	Termin vajpaci vi zycie daciť	Okres obovazovani daciť	Grupa vevlovie	Ur zjedovacie zbytu	Omahurlova brutto	Wynokac inny inno ovane	Omahurlova zbytu inno ovane	Podom odpovedi	Wynokac daciť zve dcaze obraty
Docuzulum	Can uac, kancumol do zpa zgdumie rauvou do v' w, 20 mg/ml	1 kol ga 7 ml	590990311007	2016-07-01	5 ka.a	101.5.0, Docuzulum	1474,29	1545,00	1545,00	C.19.	bezglany	0,00
Docuzulum	Docuzul - Ebac, kancumol do zpa zgdumie rauvou do v' w, 10 mg/ml	1 kol ga 2 ml	590990777006	2016-07-01	5 ka.a	101.5.0, Docuzulum	59,40	62,57	62,57	C.19.	bezglany	0,00
Docuzulum	Docuzul - Ebac, kancumol do zpa zgdumie rauvou do v' w, 10 mg/ml	1 kol ga 3 ml	590990777003	2016-07-01	5 ka.a	101.5.0, Docuzulum	257,60	249,45	249,45	C.19.	bezglany	0,00
Docuzulum	Docuzul - Ebac, kancumol do zpa zgdumie rauvou do v' w, 10 mg/ml	1 kol ga 16 ml	590990320020	2016-07-01	5 ka.a	101.5.0, Docuzulum	475,20	493,96	493,96	C.19.	bezglany	0,00
Docuzulum	Docuzul kancumol do zpa zgdumie rauvou do v' w, 20 mg/ml	1 kol ga 1 ml	590990794007	2017-05-01	5 ka.a	101.5.0, Docuzulum	22,40	24,00	24,00	C.19.	bezglany	0,00
Docuzulum	Docuzul kancumol do zpa zgdumie rauvou do v' w, 20 mg/ml	1 kol ga 4 ml	590990794004	2017-05-01	5 ka.a	101.5.0, Docuzulum	129,60	135,00	135,00	C.19.	bezglany	0,00

Substancija coyina	Naziv proizvoda i deklaracija	Dejstvo i pakovanje	Kod EAN lub inny kod odgovarajucej kodu ve EAN	Termin važenja viševrednosti	Okreš i bojevanje i deželj	Grupna imena	Uravnoteženje i deželj	Čistota i kvaliteta	Wysokosc i ml u i navedenja	Čistota i kvaliteta i navedenja i deželj	Podatki i deželj	Wysokosc i ml u i navedenja
Dacuzolum	Dacuzolum kandzina, do spogluama i navedenja i deželj	1 l i pa 5 ml	590990994601	2017-05-01	5 l i pa	10150, Dacuzolum	299,00	292,16	292,16	5,19	bezglavny	0,00
Cemozabnum	Cemoz, proizvod do spogluama i navedenja i deželj	1 l i pa, 10 ml (1000 mg)	590990175000	2016-07-01	5 l i pa	10000,0, Cemozabnum	12,56	19,32	19,32	5,32	bezglavny	0,00
Cemozabnum	Cemoz, proizvod do spogluama i navedenja i deželj	1 l i pa, 50 ml (1000 mg)	590990175004	2016-07-01	5 l i pa	10000,0, Cemozabnum	67,50	70,32	70,32	5,32	bezglavny	0,00
Cemozabnum	Cemoz, proizvod do spogluama i navedenja i deželj	1 l i pa 1000 mg	590990212145	2016-07-01	5 l i pa	10000,0, Cemozabnum	104,00	120,41	120,41	5,32	bezglavny	0,00
Cemozabnum	Cemozabnum kandzina, do spogluama i navedenja i deželj	1 l i pa 5 ml	590990952600	2015-05-01	5 l i pa	10000,0, Cemozabnum	19,44	20,41	20,41	5,32	bezglavny	0,00
Cemozabnum	Cemozabnum kandzina, do spogluama i navedenja i deželj	1 l i pa 25 ml	590990952697	2015-05-01	5 l i pa	10000,0, Cemozabnum	97,00	102,06	102,06	5,32	bezglavny	0,00
Cemozabnum	Cemozabnum kandzina, do spogluama i navedenja i deželj	1 l i pa 50 ml	590990952605	2015-05-01	5 l i pa	10000,0, Cemozabnum	194,40	204,12	204,12	5,32	bezglavny	0,00

Sutolenneg coznna	Nevnenn denn denn	Deve denn	Kod denn denn	Tenn denn	Or denn	Gr denn	Ur denn	Gen denn	W denn	Or denn	De denn	W denn
Cemo labnum	Cemo labnum denn denn denn	1 denn	590990976096	2016-01-01	5 denn	1000 denn	113,30	124,74	124,74	C denn	be denn	0,00
Cemo labnum	Cemo labnum denn denn denn	1 denn	590990976097	2016-01-01	5 denn	1000 denn	24,24	22,45	22,45	C denn	be denn	0,00
Cemo labnum	Cemo labnum denn denn denn	1 denn	590990976098	2016-01-01	5 denn	1000 denn	17,32	12,71	12,71	C denn	be denn	0,00
Cemo labnum	Cemo labnum denn denn denn	1 denn	590990976100	2016-01-01	5 denn	1000 denn	162,45	176,90	176,90	C denn	be denn	0,00
Cemo labnum	Cemo labnum denn denn denn	1 denn	590990976102	2016-01-01	5 denn	1000 denn	102,00	112,40	112,40	C denn	be denn	0,00
Cemo labnum	Cemo labnum denn denn denn	1 denn	590990976995	2016-01-01	5 denn	1000 denn	27,00	22,25	22,25	C denn	be denn	0,00
Cemo labnum	Cemo labnum denn denn denn	1 denn	590990976109	2016-01-01	5 denn	1000 denn	216,00	226,20	226,20	C denn	be denn	0,00



Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka i forma dawkowania	Kod EAN lub inny kod identyfikacyjny kodów EAN	Termin ważności w zyciu dawkowy	Okres obowiązywania dawkowy	Grupa cenowa	Urządzenie cenne dożyłowe	Granica hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Charakterystyka cenowa dla danej substancji	Przebieg choroby	Wysokość dopłaty w zależności od choroby
Pochłonięte	Pochłonięte, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	590990374547	2016-01-01	5 lat	1052,0	Pochłonięte	27,00	22,25	C, A1,	bezpłatny	0,00
Pochłonięte	Pochłonięte, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,7 ml	590990374561	2016-01-01	5 lat	1052,0	Pochłonięte	52,92	52,92	C, A1,	bezpłatny	0,00
Pochłonięte	Pochłonięte, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	590990374523	2016-01-01	5 lat	1052,0	Pochłonięte	72,60	72,60	C, A1,	bezpłatny	0,00
Pochłonięte	Pochłonięte, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	590990374485	2016-01-01	5 lat	1052,0	Pochłonięte	151,20	152,76	C, A1,	bezpłatny	0,00
Pochłonięte	Pochłonięte, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	590990374446	2016-01-01	5 lat	1052,0	Pochłonięte	302,40	317,52	C, A1,	bezpłatny	0,00
Pochłonięte	Pochłonięte-Ebecac, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. po 16,7 ml	590990012590	2016-01-01	5 lat	1052,0	Pochłonięte	102,00	112,40	C, A1,	bezpłatny	0,00
Pochłonięte	Pochłonięte-Ebecac, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 150 mg	1 fiol. po 25 ml	590990012406	2016-01-01	5 lat	1052,0	Pochłonięte	162,00	170,10	C, A1,	bezpłatny	0,00
Pochłonięte	Pochłonięte-Ebecac, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. po 5 ml	590990012525	2016-01-01	5 lat	1052,0	Pochłonięte	22,40	24,00	C, A1,	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dziewięćdziesiąt	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin ważności wizerunku	Okres obowiązywania decyzji	Grupa terapeutyczna	Urządzenie cenne	Opis hurtowej	Wysokość cenowa	Wysokość cenowa	Charakterystyka	Przebieg choroby	Wysokość dopłaty
Paracetolum	Paracetolum, koncentrat do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 l, 500 ml	590990012400	2016-01-01	5 lat	1052.0	Paracetolum	204,00	240,00	240,00	C, AF	bezpłatny	0,00
Paracetolum	Paracetolum, koncentrat do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 l, 60 ml	5909900540067	2015-05-01	5 lat	1052.0	Paracetolum	27,00	33,35	33,35	C, AF	bezpłatny	0,00
Paracetolum	Paracetolum, koncentrat do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 l, 60, 7 ml	5909900540074	2015-05-01	5 lat	1052.0	Paracetolum	33,92	39,57	39,57	C, AF	bezpłatny	0,00
Paracetolum	Paracetolum, koncentrat do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 l, 60 ml	5909900540021	2015-05-01	5 lat	1052.0	Paracetolum	151,00	180,76	180,76	C, AF	bezpłatny	0,00
Paracetolum	Paracetolum, koncentrat do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 l, 60, 25 ml	5909910570066	2016-07-01	5 lat	1052.0	Paracetolum	79,60	79,30	79,30	C, AF	bezpłatny	0,00
Paracetolum	Paracetolum, koncentrat do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 l, 60, 100 ml	5909910570095	2016-07-01	5 lat	1052.0	Paracetolum	159,00	172,16	172,16	C, AF	bezpłatny	0,00
Paracetolum	Paracetolum, koncentrat do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 l, 60, 5 ml	5909900976010	2016-07-01	5 lat	1052.0	Paracetolum	40,74	40,70	40,70	C, AF	bezpłatny	0,00
Paracetolum	Paracetolum, koncentrat do przygotowania roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 l, 60, 16, 67 ml	5909900976027	2016-07-01	5 lat	1052.0	Paracetolum	99,79	104,70	104,70	C, AF	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka i forma dawkowania	Kod EAN lub inny kod odprawy adwizyjnej kodu w EAN	Termin ważności w zycie dający	Okres obowiązywania dający	Grupa terapeutyczna	Urządzenie cenne dożyłowe	Opis hurtowego produktu	Wysokość i ml w numerowaniu	Charakterystyka substancji czynnej	Podmiot odpowiedzialny	Wysokość dopłaty w edycjach obrony
Podstawowa	Syndol, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 flak. po 45,55 ml	590990976034	2016-07-01	5 lat	1033.0, Podstawowa	245,40	220,60	220,60	C.AT.	bezpłatny	0,00
Podstawowa	Syndol, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 6 mg/ml	1 flak. po 50 ml	590990662070	2016-07-01	5 lat	1033.0, Podstawowa	294,24	209,50	209,50	C.AT.	bezpłatny	0,00
Wena obrotowa	Hardline, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	590990976016	2016-07-01	5 lat	1042.2, Wena obrotowa p.o.	174,99	133,51	133,51	C.ΔS.	bezpłatny	0,00
Wena obrotowa	Hardline, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	590990976115	2016-07-01	5 lat	1042.2, Wena obrotowa p.o.	261,20	274,97	274,97	C.ΔS.	bezpłatny	0,00
Wena obrotowa	Hardline, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 flak. po 1 ml	590990175617	2016-01-01	5 lat	1042.1, Wena obrotowa m)	209,20	200,66	200,66	C.ΔS.	bezpłatny	0,00
Wena obrotowa	Hardline, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 flak. po 3 ml	590990175624	2016-01-01	5 lat	1042.1, Wena obrotowa m)	264,00	270,30	270,30	C.ΔS.	bezpłatny	0,00
Wena obrotowa	Hardline, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 flak. po 1 ml	590990275523	2016-01-01	5 lat	1042.1, Wena obrotowa m)	640,00	620,40	200,66	C.ΔS.	bezpłatny	0,00
Wena obrotowa	Hardline, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 flak. po 3 ml	590990275549	2016-01-01	5 lat	1042.1, Wena obrotowa m)	1276,00	1260,20	1260,20	C.ΔS.	bezpłatny	0,00
Wena obrotowa	Hardline, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 flak. po 1 ml	590990662040	2015-07-01	5 lat	1042.1, Wena obrotowa m)	54,00	54,70	55,57	C.ΔS.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Działanie farmakologiczne	Kod EAN lub inny kod identyfikacyjny kodów EAN	Termin ważności w czasie dostawy	Okres obowiązywania decyzji	Grupa terapeutyczna	Urządzenie cenne	Amortyzacja brutto	Wysokość cenowa	Charakterystyka	Przebieg choroby	Wysokość dopłaty w okresie choroby
Vincetinum	Preparat, zawierający substancję czynną w postaci roztworu do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 ml do 5 ml	590990662051	2015-07-01	5 lat	1040.1, (Vincetinum w)	170,00	333,50	177,35	C.45.	bezglówny	0,00

## 4.3 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych

### 4.3.1 Pemetrekse d

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Alimta. [ChPL Alimta]

<b>Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)</b>	Pemetreksedum
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</b>	Analogi kwasu foliowego L01BA04

#### Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielonożółtej.

#### Mechanizm działania

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

#### Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

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.

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające 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.

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.

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Lek można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

### **Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną**

Zalecana dawka produktu ALIMTA wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny.

Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

### **Pemetreksed w monoterapii**

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

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kobiety karmiące piersią.

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej.

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B12 przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3.

lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksedem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B12 w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć p remedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem).

W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45ml /min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml /m in) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (>1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu. Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę.

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatiną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku gdy pemetreksed był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia.

U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych.

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowania nasienia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem.

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.

U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

### **Działania niepożądane**

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

## **4.3.2 Cisplatyna**

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Cisplatin Ebewe. [ChPL Cisplatin Ebewe]

<b>Neopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)</b>	Cisplatinum
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</b>	Leki przeciwnowotworowe, związki platyny L01XA01

### **Postać farmaceutyczna**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

### **Mechanizm działania**

Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nią i DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.

Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.



Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.

Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyny.

### **Wskazania do stosowania**

Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra.

Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Cisplatynę należy rozcieńczyć przed zastosowaniem.

Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożyłnej.

Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożyłnej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.

W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana co 3 do 4 tygodni;
- dawka 20 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni.

Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć.

Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m<sup>2</sup> pc., co 3 do 4 tygodni.

### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne produkty lecznicze zawierające platynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenia czynności nerek.
- Odwodnienie.
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego.
- Zaburzenia słuchu.
- Neuropatia wywołana przez cisplatynę.
- Kamienie piersią.
- Jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.
- Jednoczesne leczenie fenytoiną.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Cisplatyna reaguje z metalicznym glinem, w wyniku czego powstaje czarny osad platyny. Dlatego należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożyłnej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.

Cisplatyna może być podawana jedynie pod nadzorem specjalisty onkologa, z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań możliwe jest tylko wtedy, gdy ustalone zostało odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną, w trakcie jego trwania i po zakończeniu konieczne jest skontrolowanie:

- czynności nerek;
- czynności wątroby.
- czynności krwiotwórczej (liczby krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi);
- stężenia elektrolitów w surowicy (wapnia, sodu, potasu, magnezu).

Badania te trzeba powtarzać co tydzień przez cały okres leczenia cisplatyną.

Cisplatynę można podać powtórnie po osiągnięciu prawidłowych wartości:

- stężenia kreatyniny w surowicy ( $<130 \mu\text{mol/l}$ , co odpowiada  $1,5 \text{ mg/dl}$ );
- stężenia mocznika w surowicy ( $<25 \text{ mg/dl}$ );
- liczby krwinek białych ( $>4000/\mu\text{l}$  [ $>4,0 \times 10^9/\text{l}$ ]);
- liczby płytek krwi ( $>100\ 000/\mu\text{l}$  [ $100 \times 10^9/\text{l}$ ]);
- prawidłowego audiogramu.

Dowodzono, że cisplatyna ma kumulujące się wraz z dawką działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne. Toksyczne działanie cisplatyny mogą nasilać jednocześnie stosowane inne produkty lecznicze o szkodliwym działaniu na wymienione narządy i układy.

#### Działanie nefrotoksyczne

Cisplatyna powoduje ciężkie, kumulacyjne działanie nefrotoksyczne, które mogą nasilić antybiotyki aminoglikozydowe. Nefrotoksyczne działanie cisplatyny można zminimalizować zapewniając wydalanie moczu w ilości co najmniej 100 ml na godzinę. Odpowiednią diurezę można uzyskać przez właściwe nawodnienie pacjenta przed podaniem cisplatyny (podanie dożylnie 2 litrów odpowiedniego płynu) i po zakończeniu infuzji cisplatyny (zaleca się podanie w ciągu doby płynu w ilości  $2500 \text{ ml/m}^2 \text{ pc.}$ ). Jeśli i znaczące nawodnienie nie wystarcza do utrzymania odpowiedniego wydalania moczu, można zastosować diurezę osmotyczną (np. podać mannitol).

#### Neuropatie

Opisywano przypadki ciężkich neuropatii. Neuropatie mogą być przemijające i objawiać się parestezją, zniesieniem odruchów i utratą czucia głębokiego oraz drżeniem. Notowano również zaburzenia funkcji motorycznych. Należy regularnie przeprowadzać badanie neurologiczne. Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z neuropatią obwodową niewywołaną cisplatyną oraz chorzy z ostrym zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym.

#### Działanie ototoksyczne

U około 31% pacjentów otrzymujących cisplatynę w pojedynczej dawce  $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  obserwowano działanie ototoksyczne, objawiające się szumami usznymi i (lub) utratą słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości (od 4000 do 8000 Hz). Sporadycznie może występować osłabiona zdolność słyszenia mowy. Działanie ototoksyczne może być silniejsze

u dzieci leczonych cisplatyną. Utrata słuchu może być jednostronna lub obustronna; występuje częściej i z większym nasileniem po wielokrotnym dawkowaniu. Jednak głuchotę odnotowuje się rzadko po podaniu początkowej dawki cisplatyny. Ototoksyczność może być nasilona przez napromienianie czaszki zastosowane przed lub w trakcie podawania cisplatyny i może mieć związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wiadomo, czy ototoksyczne działanie cisplatyny jest odwracalne. Przed rozpoczęciem stosowania cisplatyny i przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać badanie audiometryczne. Notowano również toksyczność dla narządu przedsiolkowego.

#### Nadwrażliwość

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających związki platyny, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości, w większości przypadków podczas perfuzji. Konieczne jest wtedy przerwanie infuzji i zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego. Podczas stosowania wszystkich związków platyny notowano reakcje krzyżowe, czasami zakończone zgonem.

#### Możliwe działanie rakotwórcze

W rzadkich przypadkach wystąpienie ostrej białaczki u ludzi zbiegało się ze stosowaniem cisplatyny, co na ogół wiązało się z zastosowaniem innych środków wywołujących białaczkę.

#### Reakcje w miejscu podania

Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu infuzji. Ze względu na możliwość wynaczynienia, w trakcie infuzji zaleca się uważne kontrolowanie, czy w miejscu wkłucia nie nastąpiło przesączenie leku. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję cisplatyny. Nie należy usuwać igły. Należy usunąć z tkanki wynaczyniony roztwór cisplatyny przez aspirację i przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu (jeśli zastosowano roztwór cisplatyny o stężeniu większym niż zalecane).

#### Ostrzeżenie

Działanie toksyczne tego cytostatyku jest znacznie większe niż związane zwykle ze stosowaniem chemioterapii przeciwnowotworowej. Toksyczne działanie na nerki ma przede wszystkim charakter kumulacyjny, jest ciężkie i wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności podczas leczenia cisplatyną. Po podaniu cisplatyny często występują nudności, wymioty i biegunka. U większości pacjentów ustępują one po 24 godzinach, zaś lżejsze nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się do tygodnia po podaniu cisplatyny. Nudności i wymioty mogą być silne i wymagają odpowiedniego leczenia przeciwwymiotnego. Profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych może skutecznie złagodzić nudności i wymioty albo zapobiec ich wystąpieniu. Należy wyrównać niedobór płynów spowodowany przez wymioty i biegunkę. Należy ściśle nadzorować stan pacjenta w odniesieniu do działania ototoksycznego, zahamowania czynności szpiku kostnego i reakcji anafilaktycznych.

Wykazano mutagenne działanie cisplatyny. Może ona również zaburzać płodność. Podczas długotrwałego stosowania cisplatyny należy pamiętać o wykazanym działaniu rakotwórczym innych leków przeciwnowotworowych.

#### Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

Podobnie, jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych produktów leczniczych, podczas postępowania z roztworem cisplatyny zasadnicze znaczenie ma zachowanie środków ostrożności. Nieumyślny kontakt produktu leczniczego ze skórą może spowodować jej uszkodzenie. Zaleca się używanie rękawiczek ochronnych. W razie kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi zaleca się dokładne przemycie ich wodą z mydłem. Podczas przygotowywania, podawania i usuwania produktu leczniczego należy przestrzegać zasad postępowania z lekami cytostatycznymi. Przed podaniem leku pacjentowi należy sprawdzić klarowność roztworu i brak w nim stałych cząstek.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni cisplatyną muszą stosować skuteczną antykoncepcję, aby zapobiec ciąży w czasie leczenia cisplatyną oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Jeśli kobieta lub mężczyzna planuje posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia, lekarz zaleci konsultację genetyczną. Leczenie cisplatyną może spowodować nieodwracalną niepłodność, dlatego przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą zamrożenia nasienia.

### **Działania niepożądane**

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

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

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

## **4.3.3 Docetaksel**

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Docetaxel Accord. [ChPL Docetaxel Accord]

<b>Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)</b>	Docetaxelum
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</b>	cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany L01CD 02

### **Postać farmaceutyczna**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej.

### **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 docetaxel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

### **Wskazania do stosowania**

#### **Rak piersi**

Docetaxel 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.

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.

Docetaxel 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.

Docetaxel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

Docetaxel 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.

Docetaxel 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.

#### **Niedrobnokomórkowy rak płuc**

Docetaxel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Docetaxel 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.

#### **Rak gruczołu krokowego**

Docetaxel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

#### **Gruczolakorak żołądka**

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

## Rak głowy i szyi

Docetaxel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Docetaxel 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.

Zalecana dawka:

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

Docetaxel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaxel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii.

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą.

Pacjenci z liczbą neutrofilów < 1500 komórek/mm<sup>3</sup> oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby.

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaxelem.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka

gruczołu krokowego premedykację stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

#### Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu.

Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>.

W przypadku ciężkiej neutropenii ( $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani.

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani.

#### Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

#### Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem.

#### Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów takie jak wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze.

#### Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą być związane się zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego, pacjentów należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu. Przerwanie terapii docetakselem jest zalecane do czasu otrzymania diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatiną i 5 fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek



Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

#### Układ nerwowy

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku.

#### Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu.

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

#### Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (ang. *cystoid macular oedema*, CMO). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku plamki żółtej, należy zakończyć leczenie docetakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie.

#### Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni, przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

#### Neutropenia powikłana

U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia powikłana (przedłużająca się neutropenia z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem) należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki leku.

#### Reakcje żołądkowo-jelitowe

Wczesne objawy takie jak ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej. Dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive heart failure*)

Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych leczonych schematem TAC, ryzyko CHF było większe w pierwszym roku po zakończeniu leczenia.

#### Białaczka

W grupie pacjentek leczonych schematem docetaksel z dokсорubicyną i cyklofosfamidem (TAC) ryzyko opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej wymaga wykonywania kontrolnych testów hematologicznych.

#### Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku > 70 lat. W badaniu raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o  $\geq 10\%$  większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o  $\geq 10\%$  większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat. Wśród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy), 74 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 4 pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła  $\geq 10\%$  wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 395 mg etanolu bezwodnego w jednej fiolece. Ilość alkoholu w jednej fiolece odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina. Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką. Należy rozważyć potencjalny wpływ produktu leczniczego na ośrodkowy układ nerwowy. Zawartość alkoholu obecna w produkcie leczniczym może wpływać na działanie innych produktów leczniczych. Zawartość alkoholu

obecna w produkcie leczniczym może upośledzać zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

Działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem docetakselu zaobserwowane zostały u:

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m<sup>2</sup> pc. i 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z dokсорubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatiną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizolem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z dokсорubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracyłem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracyłem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA.

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

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności mniejszego nasilenia występującego działania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii ( $< 500$  komórek./mm<sup>3</sup>) wynoszącym 7 dni,

niedokrwistość, wyłyśnienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Zgłoszone zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni) wystąpiły u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselom w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem ( $\geq 5\%$ ) odnotowane w III fazie badań klinicznych u pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia antracykliną (patrz charakterystyka produktu leczniczego kapecytabiny).

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w kilka minut po rozpoczęciu podawania wlewu docetakselu i miały zwykłe nasilenie niewielkie do umiarkowanego. Najczęściej opisywanymi objawami były: zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka polekowa lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się niedociśnieniem i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku. Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią słabienia.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczyny skórne, których nasilenie uznano jako niewielkie do umiarkowanego. Reakcje te charakteryzowały się rumieniem obejmującym miejscowe wykwity skórne, głównie na stopach, dłoniach (w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwy), jak również na ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu wlewu z docetakselom. Rzadziej występowały ciężkie objawy takie jak wykwity z następującym po nich złuszczeniem, które w sporadycznych przypadkach prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselom. Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie i występowały pod postacią przebarwień, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenia skóry, zapalenia żyły lub wynaczynienia w miejscu podania i obrzęku żyły.

Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i przyrost masy ciała. Obrzęki obwodowe zwykle zaczynają się od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się.

### 4.3.4 Winorelbina

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Neocitec. [ChPL Neocitec]

<b>Neopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)</b>	Winorelbium
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</b>	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące (alkaloidy Winca). L01CA04

Wskazania do stosowania

Winorelbina jest wskazana w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (stadium 3 lub 4);
- 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.

Dawkowanie i sposób podawania

- Tylko do podawania dożylnego po odpowiednim rozcieńczeniu.
- Podanie dooponowe produktu Neocitec może prowadzić do zgonu pacjenta.
- Neocitec należy podawać we współpracy z lekarzem z dużym doświadczeniem w leczeniu
- cytostatykami.

Sposób podania

- Neocitec może być podawany w powolnym bolusie (w ciągu 6 do 10 minut) po rozcieńczeniu w 20 do 50 ml roztworu soli fizjologicznej lub w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy. Po podaniu produktu leczniczego należy zawsze zastosować infuzję z co najmniej 250 ml soli fizjologicznej w celu przepłukania żyły.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

W monoterapii zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25-30 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanych raz w tygodniu. W chemioterapii wielolekowej schemat dawkowania zależy od protokołu chemioterapii. Produkt leczniczy może być stosowany w zwykłej dawce (25-30 mg/m<sup>2</sup> pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co trzy tygodnie w 1. i 5. dniu lub w 1. i 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka.

- Liczba granulocytów obojętnochłonnych  $<1500/mm^3$  lub ciężkie zakażenie, występujące obecnie lub przebyte niedawno (w ciągu ostatnich 2 tygodni).
- Liczba płytek krwi poniżej  $100\ 000/mm^3$ .
- Kamienie piersią należy przerwać w czasie leczenia winorelbina.
- W połączeniu ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce (żółtej febrze).

#### Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym profil zależności stężenia we krwi od czasu ma postać trójfazowej krzywej wykładniczej eliminacji. Końcowy okres półtrwania wynosi średnio około 40 godzin. Klirens we krwi jest wysoki, zbliżony do wielkości przepływu krwi przez wątrobę i wynosi średnio  $0,721\ l/h/kg$  (przedział:  $0,32-1,26\ l/h/kg$ ), podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarym była duża, średnio  $21,2\ l/kg\ mc.$ , co wskazuje na znaczne rozmieszczenie w tkankach. Wiązanie z białkami osocza jest słabe (13,5%), ale silne z krwinkami, zwłaszcza z płytkami i krwiami (78%). Właściwości farmakokinetyczne winorelbiny podawanej dożylnie mają przebieg liniowy do dawki  $45\ mg/m^2\ pc.$  Winorelbina jest metabolizowana głównie przez enzym CYP3A4, a głównym metabolitem jest 4-O-deacetylwinorelbina. Wydalanie nerkowe jest małe ( $<20\%$  dawki) i dotyczy głównie postaci macierzystej leku. Wydalanie z żółcią jest najważniejszą drogą eliminacji zarówno metabolitów, jak i niezmienionej winorelbiny. Nie oceniano wpływu zmniejszonej wydolności nerek na rozmieszczenie winorelbiny, ale zmniejszenie dawki nie jest konieczne ze względu na niewielkie wydalanie nerkowe. U pacjentów z przerzutami do wątroby zmiany dotyczyły jedynie średniego klirensu winorelbiny w przypadku, gdy ponad 75% wątroby było zajęte przez przerzuty. Średni całkowity klirens winorelbiny u 6 pacjentów z nowotworem i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $\leq 2 \times$  wartości górnej granicy normy [GGN], aktywność aminotransferaz  $\leq 5 \times$  GGN), leczonych dawkami do  $25\ mg/m^2\ pc.$  oraz u 8 pacjentów z nowotworem i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $>2 \times$  GGN, aktywność aminotransferaz  $>5 \times$  GGN), leczonych dawkami do  $20\ mg/m^2\ pc.$  był podobny do stwierdzanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dane te mogą nie być reprezentatywne dla pacjentów ze zmniejszoną zdolnością eliminacji leków przez wątrobę, dlatego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ostrożność i uważne monitorowanie parametrów hematologicznych. Wykazano dużą zależność między stężeniem winorelbiny we krwi a zmniejszeniem liczby leukocytów lub leukocytów wielojądrzastych.

### 4.3.5 Gemcytabina

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Gemcitabine Actavis. [ChPL Gemcitabine Actavis]

<b>Neopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)</b>	Gemcitabinum
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</b>	analogi pirymidyny L01BC05

Wskazania do stosowania

- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
- Gemcytabina jest wskazana w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołowym trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
- Stosowanie gemcytabiny w monoterapii można rozważyć u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2.
- Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną jest wskazana do stosowania w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu terapii I rzutu opartej na związkach platyny, które wystąpiło po co najmniej 6 miesięcznym okresie bez nawrotu choroby.
- Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem jest wskazana do stosowania w leczeniu z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po chemioterapii uzupełniającej lub neoadiuwantowej. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracyklinę, chyba, że istnieją kliniczne przeciwwskazania do jej stosowania.

Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanych w 30-minutowej infuzji. Produkt leczniczy należy podawać jeden raz na tydzień, przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa. Ten czterotygodniowy cykl jest następnie powtarzany. Można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 250 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanych w 30-minutowej infuzji

w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta. Cisplatynę stosowano w dawkach od 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc., raz na 3 tygodnie.

#### Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Kamienie piersią.

#### Właściwości farmakodynamiczne

##### Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do czynnego nukleozydu difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Działanie cytotoksyczne gemcytabiny wynikające z zahamowania syntezy DNA opiera się na dwóch mechanizmach działania: dFdCDP i dFdCTP. Pierwszy z nich - 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 ogólne stężenie deoksynukleozydów, w szczególności stężenie dCTP. Drugi z nich - dFdCTP - konkuruje z dCTP o wbudowanie w nić DNA (zjawisko samowzmocnienia). Ponadto, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. W rezultacie, zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza DNA epsilon nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd. Po przyłączeniu następuje znaczące i całkowite zahamowanie dalszej syntezy DNA (maskowane zakończenie łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA, gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znany jako apoptoza.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny badano u 353 pacjentów w 7 badaniach. Przedział wieku 121 kobiet i 232 mężczyzn wynosił od 29 do 79 lat. Spośród tych pacjentów u około 45% rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuc, a u 35% raka trzustki. Następujące parametry farmakokinetyczne uzyskano po podaniu dawek od 500 do 2 592 mg/m<sup>2</sup> pc., które były podawane w infuzji przez 0,4 do 1,2 godziny.

#### Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (osiągane w ciągu 5 minut po zakończeniu infuzji) wynosiły od 3,2 µg/ml do 45,5 µg/ml. Po podaniu dawki 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. stężenia substancji macierzystej w osoczu są większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu infuzji, a przez następną godzinę są większe niż 0,4 µg/ml.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego wynosiła 12,4 l/m<sup>2</sup> pc. u kobiet i 17,5 l/m<sup>2</sup> pc. u mężczyzn (zmiennosc międzyosobnicza wynosiła 91,9%). Objętość dystrybucji dla



kompartymentu obwodowego wynosiła 47,4 l/m<sup>2</sup> pc. Objętość kompartymentu obwodowego nie była zależna od płci.

Wiązanie z białkami osocza uznano za nieistotne.

Okres półtrwania wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być praktycznie całkowicie wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz na tydzień.

#### Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforany gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), z których dFdCDP i dFdCTP są uważane za czynne. Tych metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, 2'-dezoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

#### Eliminacja

Wartość klirensu ogólnoustrojowego wahała się od 29,2 l/godz./m<sup>2</sup> pc. do 92,2 l/godz./m<sup>2</sup> pc. Zależnie od płci i wieku (zmienność osobnicza wynosiła 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens maleje, jak się wydaje, u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowym wlewie, mniejsze wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie powinny wymagać zmniejszenia dawki gemcytabiny. Wydalanie w moczu: mniej niż 10% leku wydalane jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/godz./m<sup>2</sup> pc. W ciągu tygodnia po podaniu, 92%-98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalane, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

## 5 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznym i EMA [EMA 2012] dotyczącym oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samoocena wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2007]:

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

W niniejszej analizie zaplanowano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii kryzotynibem. Uwzględniono następujące punkty końcowe:

- w zakresie skuteczności:
  - o przeżycie całkowite (ang. *overall survival*);
  - o przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*);
  - o odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa, ang. *complete response* i *partial response*);
- w zakresie bezpieczeństwa:
  - o zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*);
  - o poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*);
  - o zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment emergent adverse events*).

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

## 6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy HTA, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xalkori® (kryzotynib) w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1, a także ocena aspektów ekonomicznych (efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet) związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

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

**Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1.
Intervencja (I)	Kryzotynib (produkt leczniczy Xalkori).
Komparatory (C)	Pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pemetreksed + cisplatyna.</li> </ul> Druga i trzecia linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pemetreksed;</li> <li>• docetaksel;</li> <li>• winorelina;</li> <li>• gemcytabina;</li> <li>• BSC.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>• przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>);</li> <li>• odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa ang. <i>complete response</i> i <i>partial response</i>).</li> </ul> W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem (ang. <i>adverse events</i>);</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>);</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>).</li> </ul>
Typ badań (S)	Badania RCT lub dowody o niższej wiarygodności w przypadku braku RCT

## Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca. ....	12
Tab. 2. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją TNM. ....	13
Tab. 3. Skala sprawności Karnofsky'ego. ....	14
Tab. 4. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECCG/Zubroda-WHO). .....	14
Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce. ....	17
Tab. 6. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych przypadków raka płuca w Polsce. ....	17
Tab. 7. Odsetek chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca. ....	18
Tab. 8. Odsetek chorych w stadium zaawansowania III/IV wśród chorych na raka płuca. ..	18
Tab. 9. Wartość wskaźnika DALY dla raka tchawicy, oskrzeli i płuc wg WHO. ....	19
Tab. 10. Wartość wskaźnika DALY dla raka płuc z podziałem na poszczególne regiony Europy. ....	19
Tab. 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - leczenie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc. ....	22
Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	34
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	35
Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu (N=1722). ....	38
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania. ....	39
Tab. 16. Wnioskowane wskazanie. ....	40
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące preparatu Xalkori. ....	44
Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Xalkori. ....	46
Tab. 19. Zestawienie wybranych komparatorów w I linii. ....	50
Tab. 20. Zestawienie wybranych komparatorów w II linii. ....	51
Tab. 21. Sposób i poziom finansowania pemetreksedu ze środków publicznych (NFZ). ....	53
Tab. 22. Sposób i poziom finansowania cisplatyny, karboplatyny, docetakselu, paklitakselu, gemcytabiny i winorelbiny ze środków publicznych (NFZ). ....	57
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	91

## Bibliografia

- AE Xalkori 2013, ankieta ekspercka**  
**AHS 2013**  
**AOTMiT 2016**  
**ASCO 2015**  
**AWA kryzotynib**  
**AWA nintendanib**  
**CCO 2016**  
**Cheng 2010**  
**ChPL Alimta**  
**ChPL Cisplatin Ebewe**  
**ChPL Docetaxel Accord**  
**ChPL Gemcitabine Actavis**  
**ChPL Neocitec**  
**ChPL Xalkori**
- Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza ekonomiczna, Warszawa 2013
- Alberta Health Services. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-004 version 6. NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IVEffective Date: November, 2013. Dostęp online: 2017.05.09, <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsc-lc-stage4.pdf>.
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- Gregory A. Masters, Sarah Temin, Christopher G. Azzoli, Giuseppe Giaccone, Sherman Baker Jr, Julie R. Brahmer, Peter M. Ellis, Ajeet Gajra, Nancy Rackear, Joan H. Schiller, Thomas J. Smith, John R. Strawn, David Trent, and David H. Johnson. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2015 33:30, 3488-3515.
- Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-13/2013.
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Analiza weryfikacyjna w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu produktu leczniczego Vargatef® (nintendanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Nr:AOTM-OT-4351-43/2015.
- Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 November 14. Program in Evidence-Based Care GuidelineNo.: 7-10 Version 3. Dostęp online: 2017.05.09, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
- Cheng H, Xu X, Cost DB, Powell CA, Halmos B. Molecular testing in lung cancer: the time is now. Curr Oncol Rep. 2010;12:335-48.
- Alimta. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: 2017.04.28, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf).
- Cisplatin Ebewe. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: 2017.04.28, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459>.
- Docetaxel Accord. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: 2017.04.28, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002539/WC500128368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf).
- ChPL Gemcitabine Actavis. Dostęp online: 2017.04.28, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26651>
- Neocitec. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: 2017.04.28, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20059>
- Xalkori. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: 2017.04.28, [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx\\_124213\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_pl.pdf).

**Dziedziszko 2015** Dziedziszko R, Zysk R. Rak płuca – korzyści kliniczne leczenia inhibitorami ALK w świetle ograniczeń ekonomicznych w Polsce. *Onkol Prakt Klin Edu* 2015 ;1(1): 54-64.

**El-Telbany 2012** El-Telbany, P. C. Ma „Cancer Genes in Lung Cancer: Racial Disparities: Are They Any?“, *Genes & Cancer* 2012, 3(7-8): 467-480.

**EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.

**ESMO 2014** Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicholson M, Paz-Ares L, Reck M, Smit EF, Syrigos K, Stahel R, Felip E, Peters S. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology* 25: 1475-1484, 2014.

**ESMO 2016** Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Lewra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.

**Faller 2011** Faller BA, Pandit TN. Safety and Efficacy of Vinorelbine in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2011; 5: 131-144.

**FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

**Feigin 2016** Feigin, Valery L et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*, Volume 15, Issue 9, 913-924.

**Ferlay 2013** Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.

**Gainor 2013** Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist.* 2013;18(7):865-75. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0095. Epub 2013 Jun 28. Review.

**GBC 2013** Global Burden of Disease Cancer Collaboration., Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C, Hansen G, Woodbrook R, Wolfe C, Hamadeh RR, Moore A, Werdecker A, Gessner ED, Te Ao B, McMahon B, Karimkhani C, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015 Jul;1(4):505-27.

**GBD 2013** GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *The Lancet.* 2015. Vol. 386, no. 10009, p. 2145-2191.

**GBD 2015** Vos, Theo et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, Volume 388, Issue 10053, 1545-1602.

**GBD Poland 2010** GBD PROFILE: POLAND. Dostęp online: 2017.05.11, [http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country\\_profiles/GBD/ihme\\_gbd\\_country\\_report\\_poland.pdf](http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_poland.pdf).

**Globocan 2012** GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostęp online: 2017.05.11, <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.

**Horn 2009** Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27;4232-5.

<b>Klasyfikacja TNM</b>	Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours - 8th edition. Changes between the 7th and 8th editions. December 2016. Dostęp online: 2017.05.08, <a href="http://www.uicc.org/resources/tnm">http://www.uicc.org/resources/tnm</a> .
<b>KRN 2013</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34). Dostęp online: 2017.05.11, <a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/</a> .
<b>Krzakowski 2011</b>	Krzakowski Maciej. Niedrobnokomórkowy rak płuca - postępy w leczeniu. Dostęp on-line: 2017.05.07, <a href="http://www.czytelniamedyczna.pl/3249,niedrobnokomorkowy-rak-pluca-postepy-w-leczeniu.html">http://www.czytelniamedyczna.pl/3249,niedrobnokomorkowy-rak-pluca-postepy-w-leczeniu.html</a> .
<b>Krzakowski 2013</b>	Krzakowski M, Wąrzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Via medica, Gdańsk 2013, 69-102.
<b>Murray 2015</b>	Murray, Christopher J L et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. The Lancet, 2015, Volume 386, Issue 10009, 2145 - 2191.
<b>NCCN 2017</b>	Ettinger DS, Wood DE, AISner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp MM, Dilling TJ, Dobelbower M, Doebele RC, Govindan R, Gubens MA, Hennon M, Horn L, Komaki R, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Leisch LJ, Lilenbaum R, Lin J, Loo BW Jr, Martins R, Otterson GA, Reckamp K, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Stevenson J, Swanson SJ, Tauer K, Yang SC, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Apr;15(4):504-535.
<b>NCI 2017</b>	Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). Stage IV NSCLC Treatment. Dostęp on-line: 2017.04.28, <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11</a> .
<b>NICE 2011</b>	NICE Pathways: Treating non-small-cell lung cancer. Dostęp online: 2017.05.09, <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer">https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer</a>
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp on-line: 2017.07.01, <a href="http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/">http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/</a> .
<b>Pao 2011</b>	Pao W, Iafrate AJ, Su Z. Genetically informed lung cancer medicine. J Pathol. 2011;223:230-40.
<b>project IASLC</b>	Advanced Treatment and Prognosis Data Available for Tumor, Node and Metastasis (TNM) Classification of Lung Cancer. IASLC to Highlight New Data and Findings for Eighth Edition of Staging Manual at 16th World Conference on Lung Cancer. Dostęp online: 2017.04.28, <a href="https://www.iaslc.org/news/advanced-treatment-and-prognosis-data-available-tumor-node-and-metastasis-tnm-classification">https://www.iaslc.org/news/advanced-treatment-and-prognosis-data-available-tumor-node-and-metastasis-tnm-classification</a> .
<b>PTOK 2013</b>	Krzakowski M., J. Jassem. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiesia. Dostęp online: 2017.05.09, <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20płuca%20i%20opłucnej.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20płuca%20i%20opłucnej.pdf</a> .
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego



- przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2012 poz. 388
- Scagliotti 2008** Scagliotti GV, Parikh P, von PJ et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3543-51.
- Schiller 2002** Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346: 92-8.
- SIGN 2014** SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline. February 2014. Dostęp online: 2017.05.09, <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>.
- Soerjomataram 2012** Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet.* 2012 Nov 24;380(9856):1840-50.
- Szczeklika 2016** In tema Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Śliwczyński 2014** Śliwczyński A, Rzeźnicki A, Czeleko T, Seroczyński P, Kojerkiewicz A, Gryglewicz J, Kabatlik-Pytlik M, Pakulski M, Krzakowski M. Chorobowość oraz finansowanie terapii nowotworów w Polsce w latach 2002-2011 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia. *Journal of Oncology* 2014 6(2): 109-118.
- WHO 2000** World Health Organization. The World Health Report. WHO 2000.
- WHO DALY 2015** World Health Organization. Global burden of disease 2015. Dostęp online: 2017.05.11, [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/).
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).