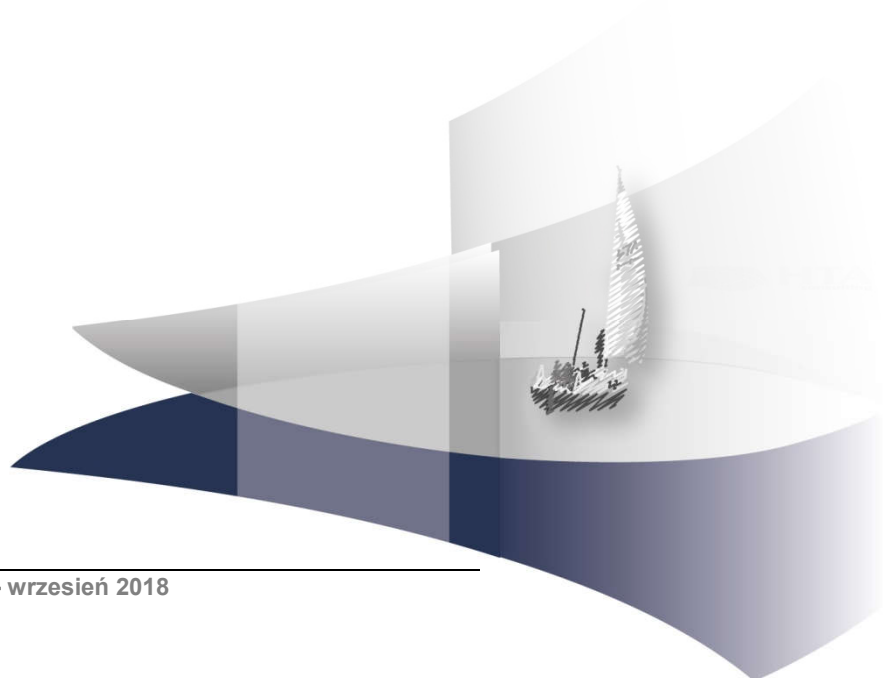


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

ALEKTYNIB (ALECENSA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z UPRZEDNIO NIELECZONYM SYSTEMOWO, ZAAWANSOWANYM, ALK-DODATNIM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. CEL ANALIZY	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. Definicja	8
2.2. Epidemiologia.....	9
2.3. Etiologia i patogenez.....	15
2.4. Przebieg choroby i rokowanie.....	16
2.4.1. Rokowanie	16
2.4.2. Przerzuty do OUN.....	18
2.5. Rozpoznanie	19
2.5.1. Diagnostyka	19
2.5.2. Stan sprawności pacjentów (ECOG/WHO-Zubroda).....	20
2.5.3. Ocena stopnia zaawansowania	20
2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	22
2.6.1. Metody leczenia	22
2.6.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	24
2.6.3. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	27
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	30
4. FINANSOWANIE	38
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	38
4.2. Rekomendacje agencji HTA	40
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	43
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	44
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów.....	47
7.1. Alektynib.....	47
7.2. Terapia standardowa	49
7.2.1. Cisplatyna	49
7.2.2. Karboplatyna.....	53
7.2.3. Pemetreksed.....	58
7.3. Kryzotynib	61
8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM.....	64

8.1. Populacja docelowa	64
8.2. Interwencja	64
8.3. Komparatory	64
8.4. Punkty końcowe	66
8.5. Metodyka badań	66
9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	67
9.1. Analiza kliniczna	67
9.2. Analiza ekonomiczna	67
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	68
10. BIBLIOGRAFIA	70
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	77
ANEKS A. KWESTIONARIUSZE SŁUŻĄCE DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW	79
A.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EORTC QLQ-LC13 i EQ-5D	79
A.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-30 [57]	79
A.3. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 [149]	81
A.4. Kwestionariusz EQ-5D [59]	81
ANEKS B. REKOMENDACJE AGENCJI HTA	84

INDEKS SKRÓTÓW

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

NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
P-CTH	Chemioterapia skojarzona zawierająca związki platyny (<i>Platin-based chemotherapy</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PMX	Pemetreksed (<i>Pemetrexed</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RTH	Radioterapia (<i>Radiotherapy</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. CEL ANALIZY

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Alecensa® (alektynib) stosowanego w monoterapii u dorosłych pacjentów:

- których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym,
- z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS),
- i z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK+).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania w terapii zaawansowanego raka płuca (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w terapii zaawansowanego raka płuca w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w terapii zaawansowanego raka płuca wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. wstępną analizę kliniczną,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać alektynib w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie alektynibu ze środków publicznych.

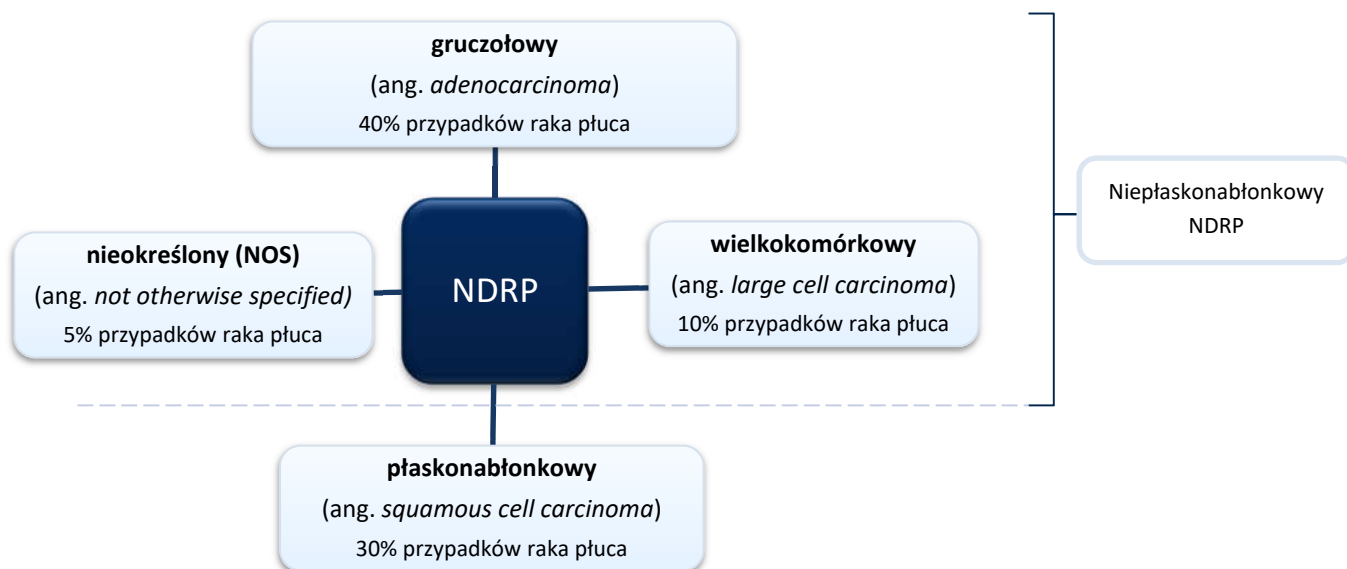
2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP, kod ICD-10: C34) jest najczęściej występującym podtypem nowotworu złośliwego płuca (85% wszystkich przypadków). Ze względu na zróżnicowany obraz mikroskopowy wyróżnia się 4 typy histologiczne NDRP występujące z różną częstością (Rysunek 1). [1] Populację docelową niniejszej analizy obejmują pacjenci z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą tkanki raka gruczołowego lub o niestalonym podtypie (NOS), u których stwierdzono obecność rearanżacji genu ALK.

W komórkach NDRP mogą występować różnego rodzaju zmiany molekularne, wpływające na przebieg choroby. Jedną z takich zmian jest rearanżacja w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK). ALK jest transbłonową, receptorową kinazą tyrozynową. Rearanżacja genu ALK powoduje powstawanie białka fuzyjnego (ELM4-ALK) przyczyniającego się do niekontrolowanego i agresywnego wzrostu komórek nowotworowych. Nowotwór, w którym obecna jest rearanżacja lub translokacja genu ALK określa się jako ALK-dodatni (ALK+). [1–3]

Rysunek 1.
Typy histologiczne NDRP i częstość ich występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca [1]



85% wszystkich przypadków raka płuca stanowi NDRP. Pozostałe 15% przypadków nieujęte na wykresie stanowi drobnokomórkowy rak płuca.

2.2. Epidemiologia

Świat

Zgodnie z danymi prezentowanymi w ramach projektu GLOBOCAN (projekt realizowany przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, ang. *International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 2012 roku na raka płuca zachorowało ponad 1,8 mln ludzi na świecie, z czego prawie 2/3 stanowili mężczyźni. W tym samym roku odnotowano ponad 1,5 mln zgonów spowodowanych rakiem płuca (Tabela 1). Powyższe dane epidemiologiczne wskazują, że rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn i trzecim co do częstości nowotworem u kobiet. W odniesieniu do śmiertelności spowodowanej przez nowotwór, rak płuca zajmuje u mężczyzn i kobiet odpowiednio pierwsze i drugie miejsce. [4]

Tabela 1.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN, IARC) [4]

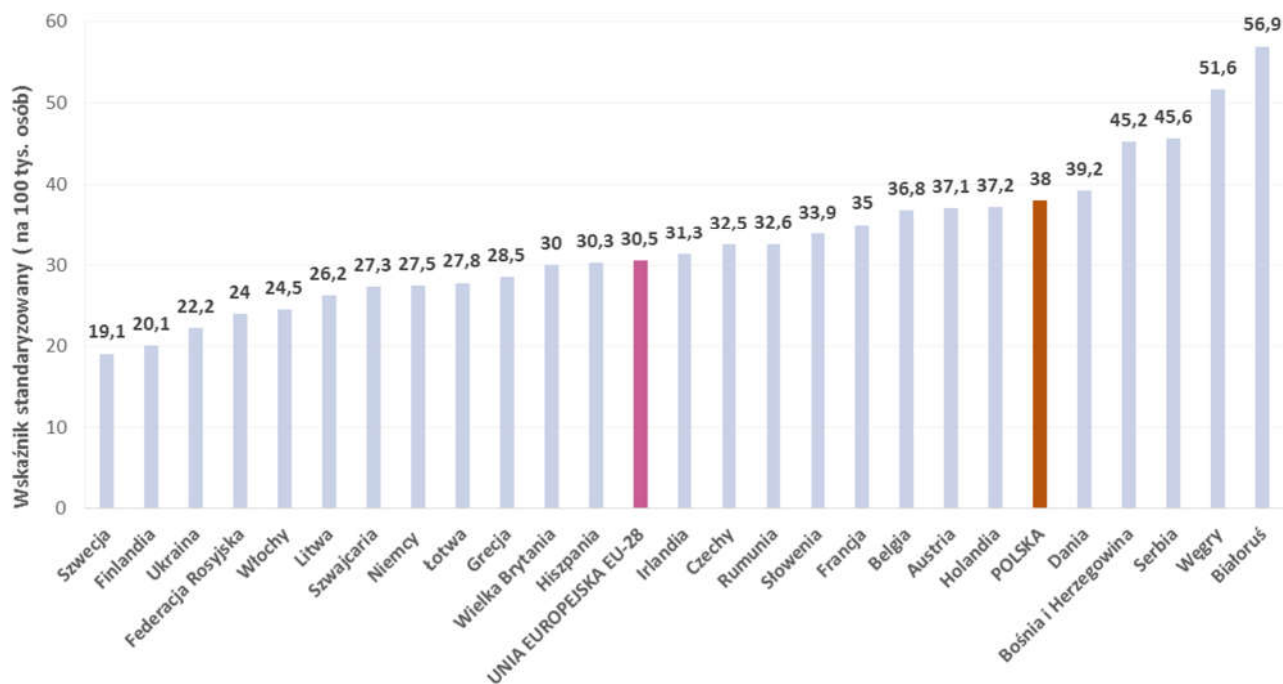
Płeć	Rak płuca ogółem	NDRP ^a
Zachorowalność		
Kobiety	583 100	495 635
Mężczyźni	1 241 601	1 055 361
Ogółem	1 824 701	1 550 996
Zgony		
Kobiety	491 223	417 540
Mężczyźni	1 098 702	933 897
Ogółem	1 589 925	1 351 436

a) Obliczenia własne na podstawie stwierdzenia, że NDRP stanowi około 85% wszystkich przypadków zachorowania na raka płuca. [1]

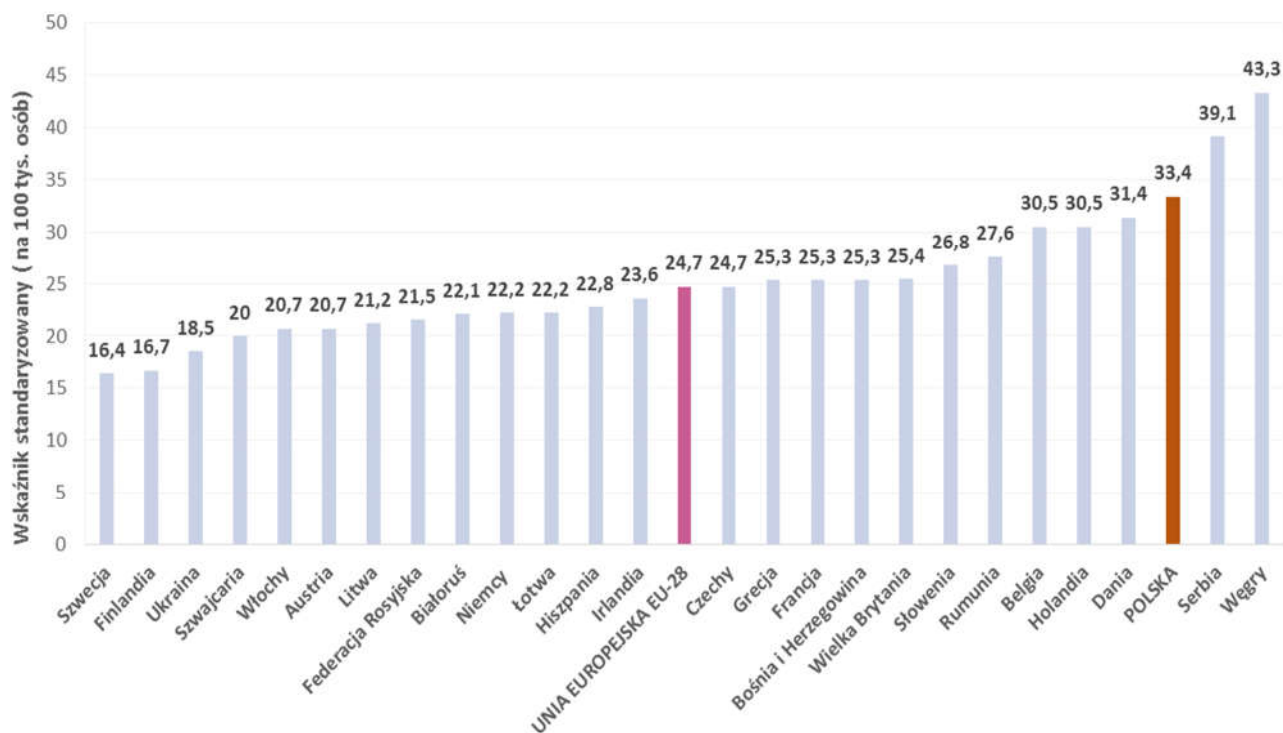
Europa

Według danych GLOBOCAN, w 2012 roku we wszystkich krajach Unii Europejskiej (28 krajów) odnotowano ponad 410 tys. zachorowań na raka płuca. Liczba odnotowanych w 2012 roku zgonów spowodowanych rakiem płuca wyniosła ponad 353 tys. Na tle Europy, Polska charakteryzuje się wysokimi wskaźnikami zachorowań i zgonów na raka płuca (Wykres 1, Wykres 2). [5]

Wykres 1.
Wskaźniki zachorowań na raka płuca w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [5]



Wykres 2.
Wskaźniki zgonów na raka płuca w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [5]



Polska

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 roku odnotowano blisko 22 tys. przypadków zachorowań na raka płuca, które występowały częściej u mężczyzn (66% wszystkich przypadków). Zgonów z powodu raka płuca w 2015 roku było ponad 23 tys. (Tabela 2). [6]

Tabela 2.
Zachorowalność oraz liczba zgonów z powodu raka płuca wśród polskich pacjentów w 2015 roku (KRN) [6]

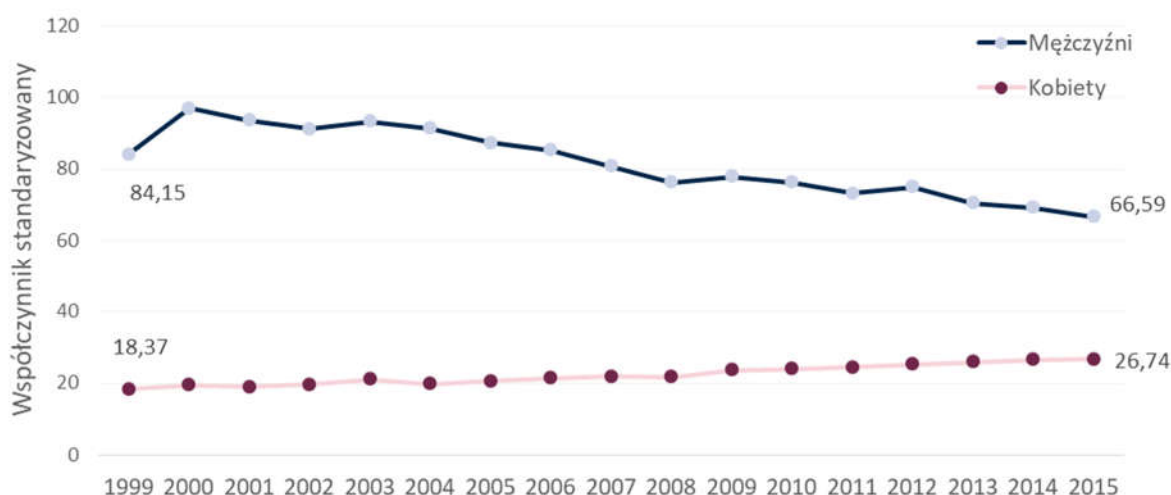
Płeć	Zachorowalność			Zgony		
	Standaryzowany współczynnik*	Liczba przypadków raka płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP ^a	Standaryzowany współczynnik*	Liczba przypadków raka płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP ^a
Kobiety	26,74	7 503	6 378	25,78	7 475	6 354
Mężczyźni	66,59	14 460	12 291	74,87	16 238	13 802
Ogółem	43,50	21 963	18 669	46,15	23 713	20 156

*Na 100 tys. osób.

a) Obliczenia własne na podstawie stwierdzenia, że NDRP stanowi około 85% wszystkich przypadków zachorowania na raka płuca. [1]

Analiza wskaźników zachorowalności i umieralności na raka płuca w latach 1999–2015 wskazuje, że stopniowo maleje liczba mężczyzn chorych i umierających z powodu tego nowotworu złośliwego. Z drugiej strony niepokojący jest stopniowy wzrost zachorowań i umieralności wśród kobiet, aczkolwiek nadal poziom zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca u kobiet znajduje się na prawie 3-krotnie niższym poziomie niż u mężczyzn (Wykres 3, Wykres 4). [6]

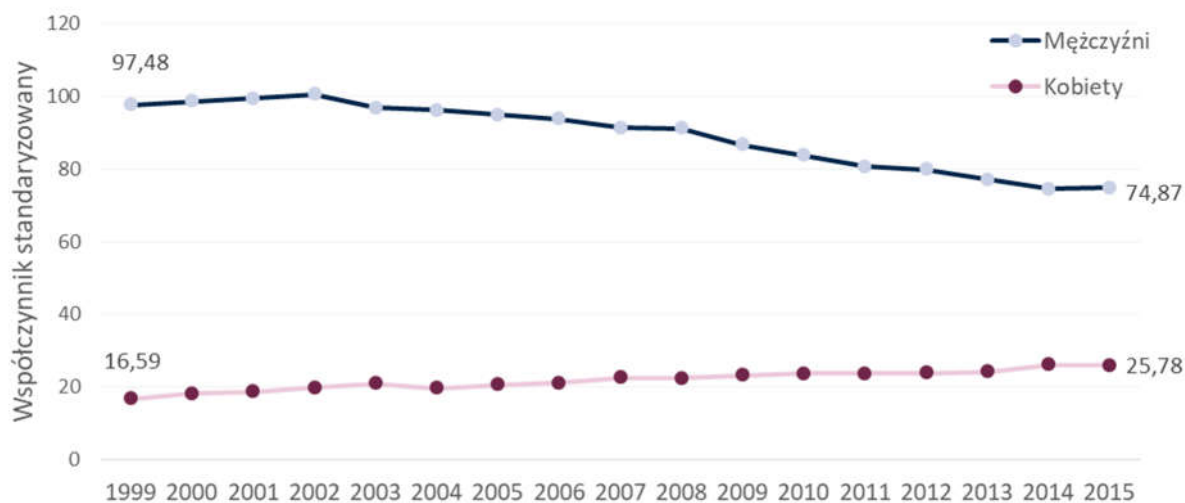
Wykres 3.
Wskaźniki zachorowalności* na raka płuca w Polsce w latach 1999–2015 [6]



Standaryzacja względem populacji europejskiej.

* Na 100 tys. osób.

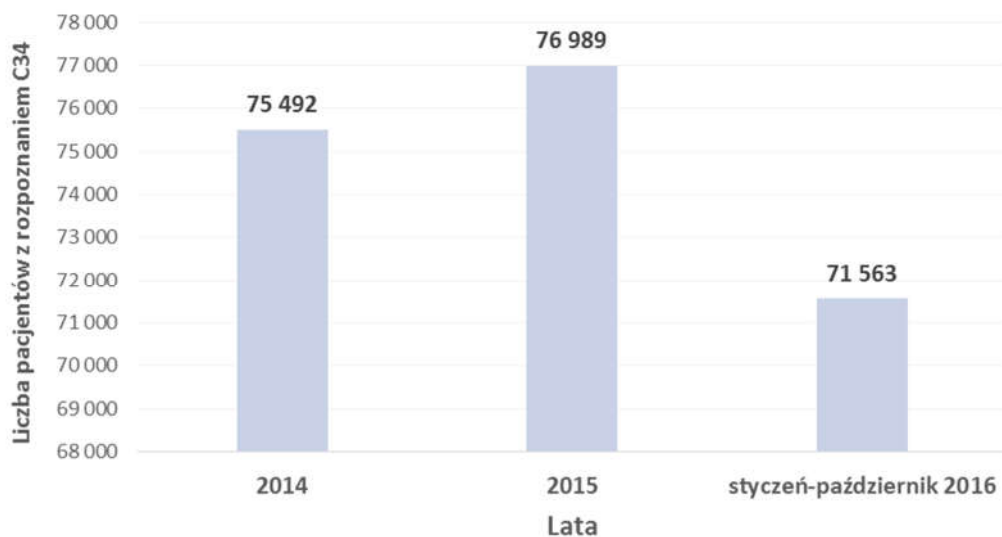
Wykres 4.
Wskaźniki umieralności* na raka płuca w Polsce w latach 1999–2015 [6]



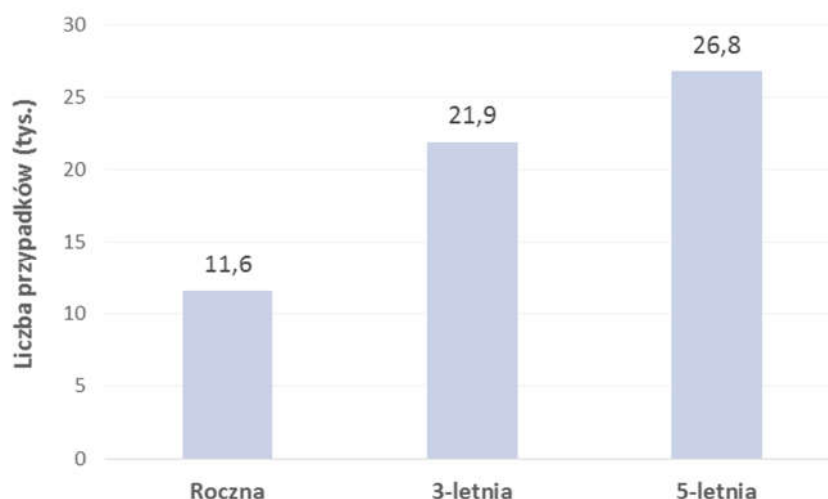
Standaryzacja względem populacji europejskiej
* Na 100 tys. osób.

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) opublikowanymi przez AOTMiT w AWA dla leku pembrolizumab, w 2015 roku w Polsce liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 (rak płuca) wynosiła prawie 77 tys. (Wykres 5). [7] Z kolei WHO szacuje, że w Polsce w 2012 roku chorobowość roczna, 3-letnia oraz 5-letnia związana z rakiem płuca wynosiła odpowiednio 11,6 tys., 21,9 tys. oraz 26,8 tys. (Wykres 6). [8]

Wykres 5.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [7]



Wykres 6.
Chorobowość jednoroczna oraz 3- i 5-letnia na raka płuca w Polsce w 2012 roku (WHO) [8]



Według danych epidemiologicznych, NDRP stanowi około 85% przypadków raka płuca. Ze względu na długi czas bezobjawowego przebiegu NDRP, u około 70% pacjentów nowotwór ten jest diagnozowany w momencie lokalnego zaawansowania choroby lub stadium rozsiewu choroby (stadium IIIB/IV). [1, 9] Rearanżacja genu ALK występuje u około 4–6% pacjentów z NDRP. Jej obecność w dużym stopniu jest związana z gruczolowym podtypem histologicznym NDRP. [2, 10] Podsumowanie wskaźników epidemiologicznych dotyczących raka płuca zaprezentowano poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Wskaźniki epidemiologiczne dla NDRP z ALK+

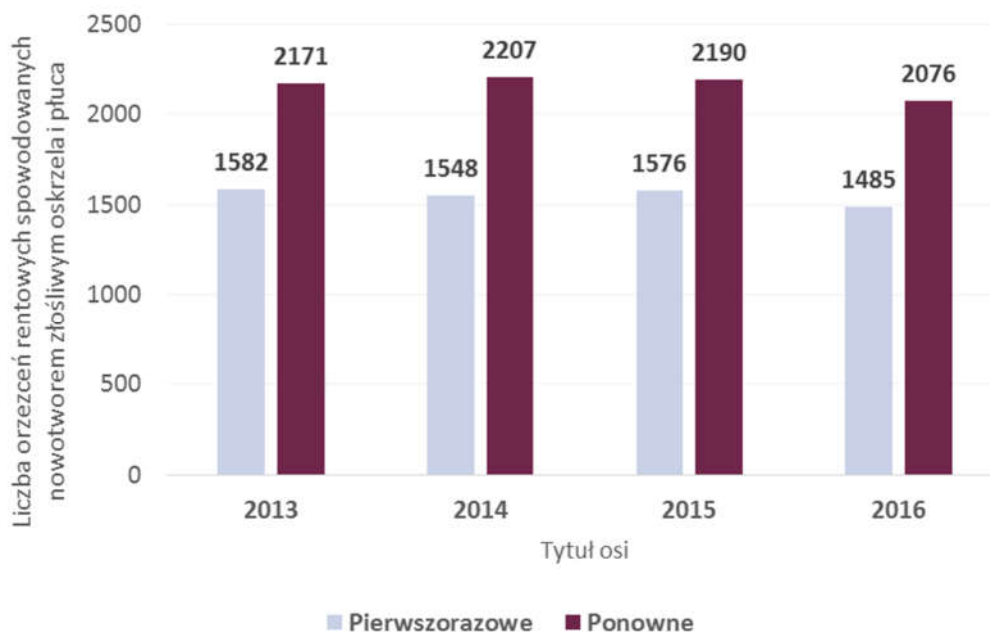
Parametr	Wartość	Źródło
Nowe zachorowania na raka płuca/rok	2015 rok: 21 963	KRN [6]
Wskaźnik standaryzowany zachorowalności na raka płuca	2015 rok: 43,50/100 000	KRN [6]
Odsetek pacjentów z NDRP	85% pacjentów z rakiem płuca	Jassem 2017 [1]
Przybliżony odsetek pacjentów z zaawansowanym NDRP (IIIB/IV) w momencie diagnozy	70%	Molina 2008 [9]
Przybliżony odsetek pacjentów z ALK+	4,3–6% pacjentów z NDRP	Kutkowska 2017 [2], AWA Xalkori [11], Novello 2016 [10]
Zgony z powodu raka płuca	2015 rok: 23 713	KRN [6]
Wskaźnik standaryzowany umieralności na raka płuca	2015 rok: 46,15/100 000	KRN [6]
Chorobowość 5-letnia raka płuca	2012 rok: 26,8 tys.	Polskie Towarzystwo Onkologiczne, WHO [8]
Standaryzowany współczynnik chorobowości na raka płuca	2012 rok: 82,1/100 000	

Przedstawione powyżej dane epidemiologiczne dotyczące NDRP wskazują, że nowotwór ten ma wpływ na ponoszenie znacznych kosztów związanych z leczeniem, ale także kosztów pośrednich związanych z utratą zdolności do pracy i przechodzeniem pacjentów na świadczenia w postaci rent. [12]

Rak płuca jest nowotworem generującym duże koszty społeczne i ekonomiczne. W wyniku choroby pacjenci tracą zdolność do pracy i często przechodzą na świadczenia rentowe. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), nowotwory złośliwe oskrzela i płuca były drugim (po raku sutka) rodzajem nowotworu, powodującym w 2016 roku niezdolność do pracy (14,1% spośród wszystkich osób niezdolnych do pracy z powodu nowotworów). We wskazanym 2016 roku wydano 1 485 pierwszorazowych oraz 2 076 ponownych orzeczeń przyznających renty z tytułu niezdolności do pracy. Biorąc pod uwagę lata 2013–2016 liczba orzeczeń rentowych dla wskazanej grupy osób (pacjenci z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca) utrzymuje się na stałym poziomie (Wykres 7). [13, 14]

Liczba wydawanych w latach 2013–2016 (niepełne dane za rok 2017) zaświadczeń lekarskich dotyczących czasowej niezdolności do pracy spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i raka płuca oscylowała na poziomie 17 tysięcy (Wykres 8). Związana z czasową niezdolnością do pracy sumaryczna liczba dni absencji chorobowej spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca wynosiła w latach 2013–2016 (niepełne dane za 2017 rok) od około 439 tysięcy do 465 tysięcy (Wykres 9) [15]

Wykres 7.
Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2013–2016 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca [13]



Wykres 8.

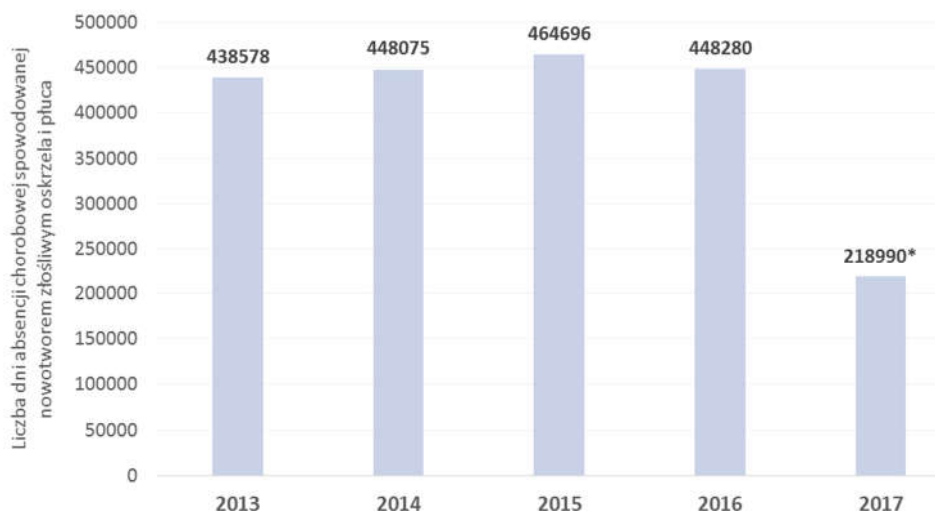
Zaświadczenia lekarskie wydane w latach 2013–2017* dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (dane ZUS) [15]



*Dane za 2017 rok obejmują I i II kwartał.

Wykres 9.

Liczba dni absencji chorobowej spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca [15]



*Dane za 2017 rok obejmują I i II kwartał.

2.3. Etiologia i patogeneza

Rak płuca rozwija się z komórek macierzystych, które mogą się wielokierunkowo przekształcać. W naturalnych, niezakłóconych przez inne czynniki warunkach, różnicują się one w kierunku komórek wyścielejających drogi oddechowe (pneumocytów I typu oraz II typu). Wpływ m.in. substancji rakotwórczych sprawia, że komórki te ulegają rozrostowi, metaplazji lub transformacji nowotworowej. [1]

Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na NDRP jest palenie tytoniu. Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta proporcjonalnie do okresu palenia, liczby wypalanych papierosów i wieku rozpoczęcia palenia. Osoby niepalące, które przebywają wśród dymu tytoniowego także należą do

grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej płuca (biernie palenie tytoniu). [16] Z narażeniem na dym tytoniowy związany jest rozwój głównie niepłaskonabłonkowy NDRP. [1]

Czynnikami wpływającymi w mniejszym stopniu na ryzyko wystąpienia raka płuca są czynniki środowiskowe, w tym ekspozycja na radon, nikiel, chrom, arsen, azbest lub też związki węglowodorowe. Nie bez znaczenia jest też ekspozycja na zanieczyszczenie środowiska, w tym szczególnie zanieczyszczenie powietrza. Badania wskazują, że tzw. smog, czyli wysoki poziom stężenia pyłu zawieszonego, wywołuje co ósme zachorowanie na raka płuca w Polsce. [17]

Na występowanie raka płuca wpływ mają także czynniki genetyczne, najczęściej wymienia się polimorfizm genów odpowiedzialnych za mechanizmy naprawcze DNA oraz za rozkład substancji pochodzących z dymu tytoniowego. [1]

NDRP z rearanżacją genu ALK występuje u młodszych pacjentów w porównaniu z ogólną populacją chorych z NDRP (mediana wieku 51–59 lat vs 64–66 lat). Badania wskazują również, że pacjenci z rearanżacją genu ALK to najczęściej osoby niepalące. [18–24]

2.4. Przebieg choroby i rokowanie

Objawy raka płuca często pojawiają się dopiero w zaawansowanym stadium choroby. W większości przypadków są to objawy niecharakterystyczne (Tabela 4). [25]

Tabela 4.
Objawy raka płuca [25]

Objawy		
Ogólne	Związane z naciekaniami guza na sąsiednie tkanki	Związane z przerzutami odległymi
<ul style="list-style-type: none"> • kaszel (45–75% pacjentów), u 1/3 pacjentów występuje kaszel z odkrztuszeniem wydzieliny; • duszność (30–50% pacjentów) • niedodma płuca z towarzyszącymi zmianami zapalnymi, ropnymi (ropień płuca) i wysiękiem płuca; • zmiana charakteru lub pojawienie się krwi w płwocinie (19%–29% pacjentów); • ból (25–50% pacjentów). 	<ul style="list-style-type: none"> • porażenia nerwu przeponowego i uniesienia przepony, widoczne na zdjęciu radiologicznym; • porażenia nerwu krtoniowego wstecznego po lewej stronie, powodujące chrypkę; • wysięk opłucnowy; • zespół górnego rowka klatki piersiowej (zespół Pancoast'a) z bólami barku, kończyny górnej i opadaniem powieki w wyniku naciekania splotu barkowego i pnia współczulnego; • zespół żyły głównej górnej, • rozdęcie żył szyjnych, • objawy niedomogi oddechowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do nadnerczy – zaburzenia wydzielania hormonów nadnerczy we wszystkich formach; • przerzuty do wątroby – zwykle bez objawów, może pojawić się ból brzucha, żółtaczką; • bolesność uciskowa w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej; • kości – bóle kostne, złamania patologiczne; • ośrodkowy układ nerwowy (OUN) – objawy nieogniskowe, w tym bóle głowy, nudności, wymioty oraz objawy ogniskowe, np. zaburzenia sensomotoryczne, drgawki, niedowłady i zawroty głowy.

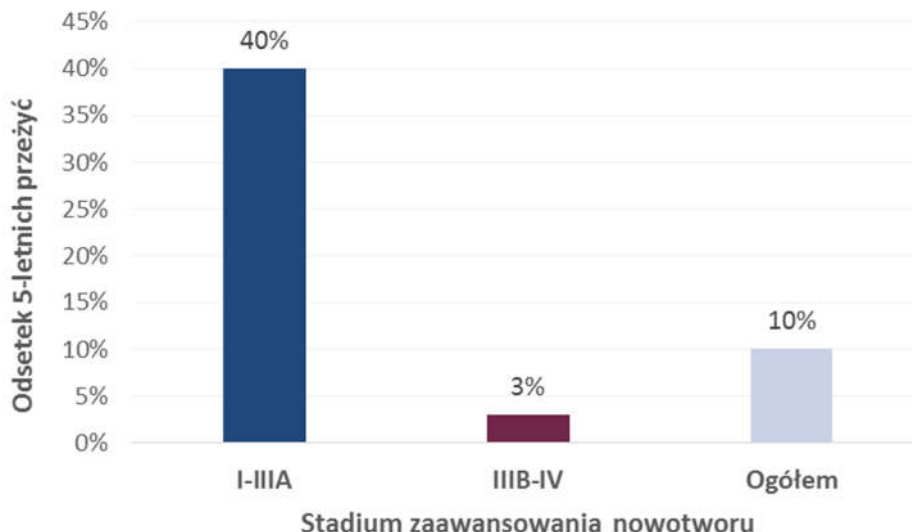
2.4.1. Rokowanie

Najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi w przypadku NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu. W IV stadium zaawansowania brany pod uwagę czynnikami rokowniczymi są stan

sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta. W grupie pacjentów z zaawansowanym NDRP obejmującym stadia IIIB oraz IV, rokowanie jest złe, o czym świadczy niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący jedynie 3% (Wykres 10). Z kolei u chorych w uogólnionym stadium NDRP (IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku, a przeżycia dłuższe niż 2-letnie są rzadkie.

Wykres 10.

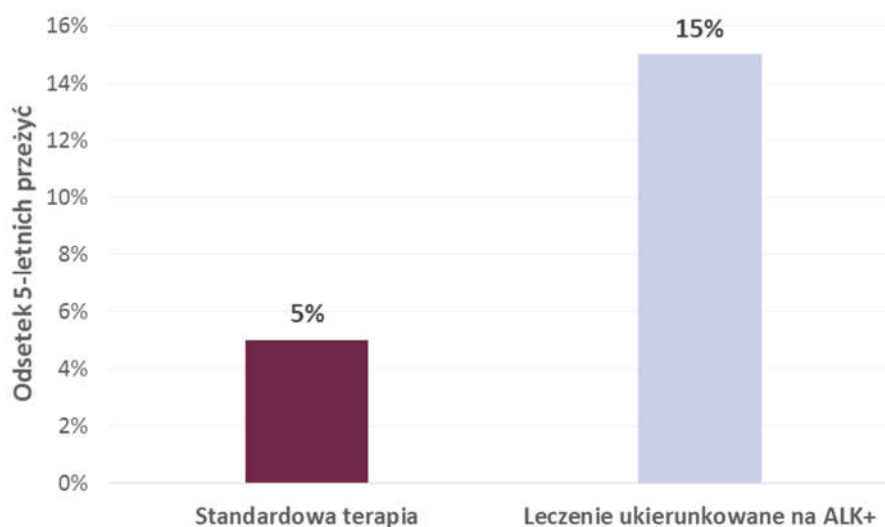
Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [1]



U chorych z zaawansowanym NDRP znaczenie rokownicze ma także charakterystyka molekularna nowotworu. Mutacje w genie EGFR i rearanżacja w genie ALK występują głównie w przypadku gruczolakoraka oraz u osób niepalących tytoniu. Pacjenci z EML4-ALK zazwyczaj nie posiadają innej mutacji, mającej wpływ na przebieg NDRP (np. mutacje w genie EGFR). Rokowanie pacjentów z zaawansowanym NDRP i stwierdzoną rearanżacją genu ALK jest niekorzystne, zwłaszcza w przypadku pacjentów leczonych standardowymi metodami (np. chemioterapią), u których odsetek 5-letnich przeżyć szacuje się na około 5%. W tej grupie chorych zastosowanie leku celowanego (inhibitor ALK) znacznie poprawia rokowanie, przyczyniając się do około 3-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa przeżycia (Wykres 11). [3, 26, 27].

W porównaniu z pacjentami, u których zdiagnozowano inne mutacje np. mutacje w genie EGFR, pacjenci z rearanżacją genu ALK mają gorsze rokowanie z uwagi na:

- znacznie wyższe ryzyko wystąpienia wtórnych przerzutów w porównaniu z pacjentami z mutacją w genie EGFR, zwłaszcza w odniesieniu do przerzutów poza klatkę piersiową (34% vs 8%), jak również przerzutów w obrębie osierdza (20% vs 5%) oraz opłucnej (73% vs 41%),
- wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów do OUN,
- większą całkowitą liczbę przerzutów (3,6 w porównaniu z 2,5 średniej liczby przerzutów). [28, 29]

Wykres 11.**Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem NDRP ze stwierdzoną rearanżacją genu ALK [11]****2.4.2. Przerzuty do OUN**

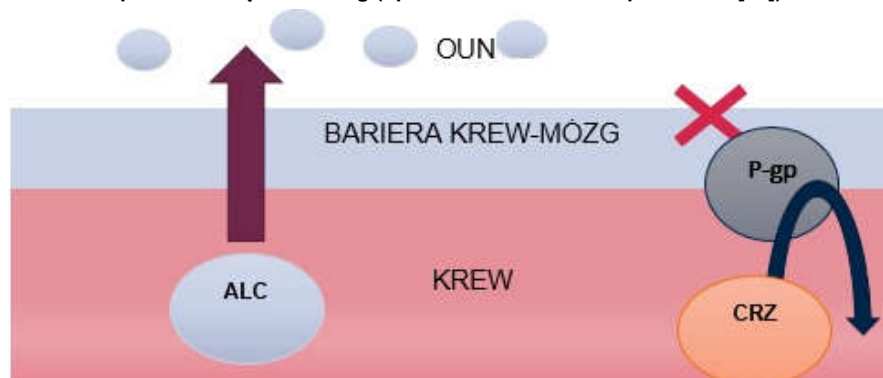
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN, ang. *central nervous system metastases*) wykrywane są u około 10–20% chorych z NDRP, a u pacjentów u których występuje rearanżacja genu ALK odsetek ten może sięgać nawet 35%. Rokowanie dla tej grupy pacjentów jest niekorzystne, mediana przewidywanej długości życia wynosi 7 miesięcy, a przy istnieniu gorszych czynników rokowniczych (np. duża liczba przerzutów do OUN) znacznie spada (nawet do 3 miesięcy). W większości, przerzuty do OUN to przerzuty do samego mózgu (często stosowanym, zamiennym określeniem jest przerzuty wewnątrzczaszkowe). [30, 31]

Ocena występowania przerzutów do OUN oparta jest na kryteriach RECIST 1.1 uwzględniających podział tego typu zmian na 2 rodzaje: zmiany mierzalne i zmiany niemierzalne. Zmianę można uznać za mierzalną, jeżeli jej najdłuższy wymiar mierzony na podstawie badania tomograficznego przekracza 10 mm. W przebiegu NDRP przerzuty do mózgu niejednokrotnie dają wczesne objawy kliniczne. Zakres i rodzaj objawów zależy w dużej mierze od lokalizacji przerzutów i/lub ich rozmiarów. Do najczęstszych objawów należą bóle głowy, ogniskowe zaburzenia neurologiczne, zmiany behawioralno-kognitywne, wśród których wymienia się zaburzenia pamięci oraz labilność emocjonalną. [32, 33]

Pomimo rozwoju metod leczenia NDRP, w tym NDRP ALK+, przerzuty do OUN pozostają wysoce odporne na leczenie (u pacjentów leczonych kryzoty nibe m progresja występująca w OUN sięga nawet 70%). Słaba skuteczność leczenia przerzutów do OUN po części wynika z istnienia ogólnych mechanizmów oporności na lek, a po części ze słabego przenikania leku przez barierę krew-mózg. Z uwagi na istotny udział przerzutów do OUN w przebiegu NDRP ALK+ niezbędne jest prowadzenie badań klinicznych i wdrażanie do terapii leków wykazujących aktywność w OUN. Przykładem leku wykazującym skuteczne działanie w obrębie OUN jest alekty nib, co wynika z jego mechanizmu działania. Alekty nib, w przeciwieństwie do kryzoty nibe nie jest transportowany przez nośnik wypływu w

barierze krew-mózg (glikoproteinę P; P-gp), co umożliwia mu przenikanie i pozostawanie w OUN. [31, 34, 35] Stężenie alektynibu w płynie mózgowo rdzeniowym jest zbliżone do stężenia w tkankach, natomiast stężenie kryzotynibu w OUN wynosi poniżej 1% w porównaniu ze stężeniem w osoczu. [36, 37]

Rysunek 2.
Mechanizm przenikania ALC przez barierę krew-mózg (opracowanie własne na podstawie [30])



P-gp – glikoproteina P

2.5. Rozpoznanie

2.5.1. Diagnostyka

Pierwszym etapem procesu diagnozowania NDRP jest przeprowadzenie wywiadu z pacjentem w celu zebrania informacji na temat objawów choroby oraz czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy, a także przeprowadzenie badania przedmiotowego. Kolejnym krokiem są badania obrazowe, w tym badanie rentgenowskie (RTG) i tomografia klatki piersiowej (TK). [1]

Podstawą rozpoznania NDRP jest :

- badanie histologiczne materiału pochodzącego z guza, uzyskanego w ramach bronchofiberoskopii (badanie preferowane)
- lub cytologiczna ocena wymazu lub popłuczyn z oskrzeli. [26]

Kontynuacją oceny patomorfologicznej materiału chorego z podejrzeniem lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP jest ocena molekularna nowotworu, która jest niezbędna przy dobieraniu właściwej terapii. Materiałem służącym do badań molekularnych może być zarówno materiał tkankowy, jak i materiał cytologiczny pochodzący z biopsji guza. Zgodnie z przyjętymi zasadami, oznaczenie rearanżacji genu ALK NDRP powinno być przeprowadzone po uprzednim wykluczeniu mutacji somatycznych w genie EGFR. Niektóre źródła podają, że ocena rearanżacji genu ALK powinna być przeprowadzana u pacjentów z gruczołowym NDRP lub zawierającym komponent utkania gruczołowego i nie ma uzasadnienia przeprowadzania tego typu badań w przypadku NDRP o histologii płaskonabłonkowej. Potwierdzenie nieprawidłowości ALK dokonywane jest na materiale tkankowym z zastosowaniem techniki immunohistochemii (IHC) w celu wykrycia ekspresji nieprawidłowego białka

ALK na powierzchni komórek nowotworowych lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (metoda FISH) z wykorzystaniem sond „dwukolorowych” typu „*break apart*” w celu potwierdzenia obecności rearanżacji genu ALK w jądrach komórek nowotworowych.[3, 26, 38] W niektórych krajach w przypadku braku dostępności do materiału, który może być badany technikami IHC i FISH, w celu wykrycia nieprawidłowości ALK możliwe jest zastosowanie techniki PCR z odwrotną transkrypcją lub techniki sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS).

Przykładem zwalidowanego testu wykrywającego rearanżację genu ALK jest test VENTANA ALK (D5F3), który opiera się na technice IHC i wykorzystuje przeciwciała D5F3. Test ten wykazuje wysoką czułość, dlatego też nie jest konieczne uwzględnienie w diagnostyce wymaganego progowego odsetka wybarwionych komórek nowotworowych, niezbędnego do wiarygodnej analizy. [39]

2.5.2. Stan sprawności pacjentów (ECOG/WHO-Zubroda)

Ważnym elementem diagnostyki NDRP, który ma duże znaczenie w wyborze właściwego leczenia jest określenie stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* inaczej znana jako WHO-Zubroda; Tabela 5). [14]

Tabela 5.
Skala ECOG/WHO-Zubroda oceniająca stan sprawności pacjenta onkologicznego [26]

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

2.5.3. Ocena stopnia zaawansowania

Po rozpoznaniu i potwierdzeniu NDRP niezbędna jest ocena zaawansowania choroby, która służy kwalifikacji pacjenta do najodpowiedniejszej metody leczenia. Ocena stopnia zaawansowania NDRP opiera się na systemie TNM, który sumuje ocenę trzech cech rozpoznania:

- cecha T (ang. *tumor*) – ocena stanu guza pierwotnego,
 - cecha N (ang. *nodes*) – ocena regionalnych węzłów chłonnych,
 - cecha M (ang. *metastases*) – ocena narządów, w których mogą być umiejscowione przerzuty.
- [26]

Poniżej przedstawiono opisy cech T, N, M oraz samą klasyfikację TNM, która według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej stanowi podstawę oceny stopnia zaawansowania NDRP (Tabela 6, Tabela 7).

Tabela 6.
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [26]

Cecha	Charakterystyka
Cecha T	
X	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych: a) Guz o średnicy nie większej niż 2 cm b) Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm
T2	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: • zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, • naciekanie opłucnej trzewnej, • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuca dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca. T2a: Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm T2b: Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: ściana klatki piersiowej, przepona, nerw przeponowy, opłuczna śródpiersiowa, osierdzie. lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: śródpiersie, serce, wie kie naczynia, tchawica, nerw krtoniowy wsteczny, przelyk, kręgi, ostroga główna lub Guz każdej wie kości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca.
Cecha N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednio zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/ lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowym po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
Cecha M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych: M1a: Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia, M1b: Przerzuty w odległych narządach

Tabela 7.
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [26]

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

2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.6.1. Metody leczenia

Determinantami wyboru ścieżki leczenia NDRP są przede wszystkim: stadium zaawansowania choroby, typ histologiczny nowotworu, obecność przerzutów, wiek, a także stan sprawności pacjenta. W przypadku zaawansowanego stadium choroby istotne znaczenie mają molekularne cechy komórek nowotworowych (obecność mutacji).

Wśród metod leczenia zaawansowanego NDRP wyróżnia się:

- chemioterapię (CTH),
- immunoterapię,
- leczenie ukierunkowane molekularnie. [1, 26]

Chemioterapia

W ramach CTH I linii NDRP stosowane są najczęściej schematy oparte na pochodnych platyny (ang. *platin-based chemotherapy*, P-CTH), a dokładniej schematy dwulekowe złożone z cytostatyku należącego do pochodnych platyny (cisplatyny lub karboplatyny) skojarzonego z lekiem III generacji (najczęściej wymienia się pemetreksed, paklitaksel, gemcytabinę, winorelbinę lub docetaksel). Ze względu na wysoką toksyczność schematy oparte na CTH mogą być stosowane tylko u pacjentów z zaawansowanym NDRP z dobrym stanem sprawności, prawidłową masą ciała oraz brakiem chorób towarzyszących. W kolejnych liniach leczenia NDRP CTH stosowana jest w formie monoterapii z

wykorzystaniem leków II generacji tj. docetakselu lub pemetreksedu. [1, 26] Jednak jak już wskazywano (Rozdz. 2.4), pacjenci z obecnością rearanżacji genu ALK leczeni chemioterapią ogólną mają bardzo złe rokowanie.

Immunoterapia

Immunoterapia w odróżnieniu od CTH nie działa bezpośrednio na komórki nowotworowe, ale poprzez stymulację układu odpornościowego. Aktywacja należących do układu odpornościowego komórek (m. in. limfocytów T) powoduje uruchomienie tłumionych przez nowotwór naturalnych sił obronnych organizmu. W ramach terapii NDRP stosowane mogą być przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko immunologicznym punktom kontroli tj. pembrolizumab, niwolumab lub atezolizumab. Pembrolizumab oraz niwolumab działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, blokując ich interakcję z ligandami PD-L1 oraz PD-L2 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. U pacjentów nie leczonych receptor PD-1 po połączeniu z ligandem PD-L1 przekazuje sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab lub niwolumab poprzez połączenie z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywność limfocytów T i umożliwia ich działanie przeciwnowotworowe. Z kolei atezolizumab wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 znajdujących się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen, przez co uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem wiązania PD-L1 z PD-1. W ten sposób pembrolizumab, niwolumab czy atezolizumab umożliwiają limfocytom T działanie przeciwnowotworowe. Obecnie niwolumab oraz atezolizumab są zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP po wcześniejszej chemioterapii – II linia leczenia. Z kolei pembrolizumab zarejestrowany jest w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$, jednak jedynie w przypadku gdy nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. [1, 16, 26, 41–43].

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Postęp w dziedzinie diagnostyki molekularnej i odkrycie wpływu niektórych mutacji/rearanżacji obecnych u pacjentów z NDRP sprawił, że lekami z wyboru stosowanymi przy obecności zmian cytogenetycznych są leki ukierunkowane molekularnie. U pacjentów z aktywną mutacją EGFR stosowane są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI) tj. gefitynib, erlotynib i afatynib – nie są to pacjenci stanowiący populację docelową niniejszej analizy. U pacjentów z populacji docelowej – z obecnością rearanżacji genu ALK stosuje się inhibitory kinazy ALK (alektynib, kryzotynib, certynib). [1, 26]

Alektynib w sposób silny i selektywny hamuje kinazę tyrozynową ALK, w tym także jej formy zawierające mutacje. W dalszym procesie powoduje to blokadę szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za wzrost

komórki nowotworowej oraz doprowadza do apoptozy tych komórek (Rysunek 3). Co istotne, w przypadku alekty nibu odkryto mniej prawdopodobnych mechanizmów wpływających na oporność leczenia z jego zastosowaniem niż w przypadku leku o podobnym mechanizmie działania – kryzoty nibu (Tabela 8). Alekty nib nie jest substratem nośników wyływu w barierze krew-mózg, co powoduje, że w przeciwieństwie do kryzoty nibu może on także przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i tam pozostawać. [44–46]

Tabela 8.
Mechanizmy oporności na leki ukierunkowane na ALK+ [45]

Lek	Mutacje kinazy tyrozynowej powodujące oporność na leczenie
Kryzoty nib	L1196M, G1269A, C1156Y, G1202R, I1151T ins, F1174L, L1152R
Alekty nib	I1171T/N/S, G1202R

Rysunek 3.
Mechanizm działania inhibitorów ALK (opracowanie własne na podstawie [45, 47])



*Przenikanie przez barierę krew-mózg

2.6.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Do oceny skuteczności terapii onkologicznych, w tym raka płuca stosuje się punkty końcowe związane z czasem tj.:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,
- TTP (*time to progression*) - czas do progresji choroby definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia obiektywnej progresji choroby (punkt ten nie obejmuje zgonów),
- TTF (*time to treatment failure*) – czas do niepowodzenia leczenia definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu zaprzestania leczenia (z powodu zgonu, progresji, zdarzeń niepożądanych, innych przyczyn wycofania się pacjenta z badania),
- TTR (*time to response*) – czas od randomizacja do wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie (zgodnej z przyjętymi kryteriami tej odpowiedzi),

- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu uzyskania CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby. [48, 49]

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

- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby,
- DCR (*disease control rate*) – kontrola choroby będąca sumą osób uzyskujących CR, PR oraz SD w określonym przedziale czasu. [33, 48, 50]

Ocena odpowiedzi na leczenie w przebiegu raka płuca przeprowadzana jest najczęściej w oparciu o kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) w wersji 1.1. Do zastosowania kryteriów RECIST niezbędne jest wcześniejsze przeprowadzenie badań obrazowych tj. RTG i TK. [51]

Tabela 9.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [51]

Punkt końcowy	RECIST 1.1
Całkowita odpowiedź (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, • redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR.
Częściowa odpowiedź (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR.
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, • oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, • jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, • pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD.
Stabilna choroba (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.

Ocena bezpieczeństwa terapii onkologicznych przeprowadzana jest na podstawie następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje:
 - zgon,
 - zagrożenie życia,
 - hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji,
 - jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa,
 - prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej;

- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem. [52, 53]

Najczęściej stosowanymi kryteriami oceny występowania zdarzeń niepożądanych są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) umożliwiające zaklasyfikowanie ich do odpowiedniej grupy (określającej stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 do 5, jak również odpowiednie ich nazwanie przy pomocy jednolitej terminologii. Obecnie zdarzenia niepożądane klasyfikowane są wg najbardziej aktualnej wersji kryteriów CTCAE v 4.03 z czerwca 2010 roku. [54]

Ze względu na istotny wpływ choroby nowotworowej na życie pacjentów w badaniach wykorzystywane są kwestionariusze umożliwiające ocenę jakości życia. Podstawowym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku jakiegokolwiek choroby nowotworowej jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających się na trzy moduły:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia. [55–57]

Uzupełnieniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przy ocenie jakości życia pacjentów z rakiem płuca jest kwestionariusz EORTC QLQ-LC13. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 obejmuje objawy lub problemy specyficzne dla raka płuca tj. w zakresie funkcjonowania układu oddechowego, występowania kaszlu, wykrztuszania krwi, występowania zadyszki w czasie odpoczynku i wysiłku, bólu w obrębie jamy ustnej lub języka, problemów z połykaniem, odczuwania mrowienia w rękach lub stopach, wypadania włosów oraz bólów w klatce piersiowej, ramieniu lub barku i w innych częściach ciała. [58]

Drugim kwestionariuszem stosowanym w ocenie jakości życia osób z nowotworem (w tym z NDRP) jest europejski kwestionariusz Euro-Quality of Life (EQ-5D). Początkowo stanowił on uzupełnienie innych kwestionariuszy oceny jakości życia, obecnie jednak jest wykorzystywany jako osobne narzędzie oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisuje stan zdrowia według 5 kategorii:

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból/dyskomfort,
- niepokój/przygnębienie. [59]

Druga część kwestionariusza zawiera skalę wartościowania, na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia w skali VAS. [59] Kwestionariusze oceny jakości życia stosowane w badaniach w populacji pacjentów z NDRP zostały przedstawione w Aneksie (Aneks A).

2.6.3. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), a więc czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu, jest uznany za podstawowy (I-rzędowy) punkt końcowy w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących terapii przeciwnowotworowych. Zaletami OS jest prostota jego pomiaru, istotność kliniczna i łatwość w interpretacji wyników. Do wad związanych ze stosowaniem OS należy natomiast wpływ jaki mają na niego stosowane kolejne linie leczenia czy zmiana terapii przez pacjenta (np. przechodzenie pacjentów po progresji w grupie kontrolnej na leczenie z zastosowaniem interwencji, tzw. *cross-over* pacjentów) oraz inne czynniki pośrednio związane z chorobą. W celu uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS istotny jest także odpowiedni okres obserwacji, który w zależności od rodzaju nowotworu oscyluje między 5 a 10 lat. Aktualnie poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, które powinny być możliwe do uzyskania w krótszym okresie czasu, co jest szczególnie ważne ze względu na możliwość wcześniejszej rejestracji nowych leków przeciwnowotworowych, a tym samym dostarczenie skuteczniejszej terapii pacjentom z chorobą nowotworową. Punkty końcowe wykorzystywane jako surogaty w badaniach klinicznych powinny być związane z pierwotnym punktem końcowym, jakim jest OS. [48]

Przez wzgląd na wymienioną powyżej korzyść z możliwości zastosowania surogatów w badaniach klinicznych poszukiwano opracowań oceniających związek pomiędzy OS i innymi punktami końcowymi (PFS, ORR) w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK.

Odnaleziono 1 raport opracowany w 2015 roku przez FDA oraz dodatkowo 10 przeglądów systematycznych, spośród których 2 przeglądy (Clarke 2015 i Hotta 2016) uwzględniały m.in. pacjentów z obecnością rearanżacji genu ALK:

- Autorzy raportu FDA wskazują, że podstawowym punktem końcowym w badaniach dotyczących NDRP powinno być OS. Jednocześnie zaznaczyli, że przeżycie wolne od progresji (PFS) powinno być podstawowym punktem końcowym w sytuacji, gdy badanie jest zaprojektowane w celu wykazania dużej skali efektu badanej terapii (mierzonego zarówno za pomocą HR jak i bezwzględną różnicą w PFS).
- W przeglądzie Clarke 2015 wykazano silną korelację OS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), z kolei w pracy Hotta 2016 wykazano umiarkowaną korelację między OS i PFS.
- Wnioski z pozostałych odnalezionych przeglądów systematycznych przeprowadzonych na ogólnej populacji NDRP nie są jednoznaczne:
 - Wyniki przeglądów Berghams 2012 i Prasad 2015 wskazały na silną korelację między OS i PFS, ale inne prace zawierają wnioski świadczące o umiarkowanej korelacji między OS i PFS.
 - Zidentyfikowane prace różniły się także odnośnie do stopnia korelacji OS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Tylko w pracy Berghams 2015 korelacja ta była silna. W innych pracach wykazano brak lub umiarkowaną korelację między OS i ORR.

Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Charakterystyka opracowań wtórnych oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) oraz OS w badaniach dla NDRP

Autor i rok publikacji	Cel	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Źródło informacji (data przeszukania)	Główne wnioski
Clarke 2015^a [60]	Analiza zależności między PFS, OS oraz ORR w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym z uwzględnieniem pacjentów z ALK+ i z mutacją genu EGFR)	OS, PFS, ORR	14 RCT (12 567)	Badania złożone w ramach wniosków o rejestrację nowych leków lub aplikacji dla leków biologicznych we wskazaniu leczenia zaawansowanego NDRP (bd na temat daty przeszukania)	Wykazano silną korelację liniową między ORR i PFS ($R^2 = 0,82$) oraz między ORR i OS ($R^2 = 0,74$) w przypadku pacjentów z ramienia eksperymentalnego. Nie wykazano związku między ORR i OS w przypadku pacjentów z ramienia kontrolnego.
Hotta 2015^b [61]	Analiza zależności między PFS, OS oraz ORR w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z lub bez ALK+ i mutacją genu EGFR	OS, PFS, TTP, ORR	18 RCT fazy III (7 633)	PubMed, abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO, WCLC, rejestr badań klinicznych Physician Data Query (styczeń 2003–czerwiec 2014)	Wykazano umiarkowaną korelację między PFS-HR i OS-HR ($R^2 = 0,429$).
Berghmans 2012 [62]	Analiza zależności między TTP, PFS, ORR, DCR a OS w populacji pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP	TTP, PFS, ORR, DCR	8 metaanaliz (138 314)	Ovid (Medline; bd na temat daty przeszukania)	Wykazano silną korelację między PFS i OS ($R^2 = 0,61$), umiarkowaną między medianą TTP i medianą OS ($R^2 = 0,33$) oraz między ORR i OS ($R^2 = 0,36$).
Cheema 2013 [63]	Analiza zależności między PFS a OS w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP	PFS	21 RCT (17 196)	bd	Nie wykazano korelacji między PFS i OS.
Blumenthal 2015 [64]	Analiza zależności między PFS, OS oraz ORR w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP	OS, PFS, ORR	14 RCT (12 567)	Badania przedstawione w ramach wniosków o rejestrację nowych leków lub aplikacji dla leków biologicznych we wskazaniu leczenia zaawansowanego NDRP (bd na temat daty przeszukania)	Wykazano silną korelację między PFS i ORR ($R^2 = 0,89$). Nie wykazano korelacji między OS i ORR ($R^2 = 0,09$), jak również między OS i PFS ($R^2 = 0,08$).
Laporte 2013 [65]	Analiza zależności między PFS i OS u pacjentów z zaawansowanym NDRP	PFS	5 RCT (2 331)	bd	Wykazano korelację między PFS i OS zarówno dla analizy ośrodków ($R^2 = 0,62$), jak i dla analizy prognostycznej w warstwach ($R^2 = 0,72$)
Nakashima 2016 [66]	Analiza zależności między OS i PFS, ORR i DCR w populacji pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP	OS, PFS, ORR, DCR	44 RCT fazy III (22 709)	Medline, PubMed, Cochrane EMBASE, Web of Science (od listopada 2015 roku)	Wykazano umiarkowaną korelację PFS, ORR i DCR z OS (odpowiednio $r = 0,496$, $r = 0,570$, $r = 0,470$).

Autor i rok publikacji	Cel	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Źródło informacji (data przeszukania)	Główne wnioski
Prasad 2015^c [67]	Analiza zależności między TTP, PFS, ORR, DFS a OS w populacji pacjentów z NDRP	DFS, ORR, PFS, TTP	6 metaanaliz (bd)	Google Scholar, Medline (26 grudnia 2014 roku)	W większości przeglądów wykazano silną korelację między PFS, DFS a OS ($r \geq 0,85$).
Petrelli 2012 [68]	Analiza zależności między PPS, PFS a OS w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP	OS, PFS, TTP, PPS	10 RCT fazy III (4 176)	PubMed, EMBASE, Cochrane Center Register of Controlled Trials (do 21 kwietnia 2012), materiały konferencyjne ASCO, ESMO	Wykazano silną korelację między PPS i OS ($r = 0,75$) i umiarkowaną korelację między PFS i OS ($r = 0,37$). Wykazano także korelację między zmianą mediany PFS a zmianą mediany OS ($r = 0,64$). PPS jest silnie związane z OS. Natomiast poprawa PFS w sposób umiarkowany wiąże się z poprawą OS, ale daje podstawy do uznania również PFS za zastępczy punkt końcowy w populacji pacjentów z NDRP.
Yoshino 2014 [49]	Analiza zależności między PPS, PFS, odpowiedzią guza ^d oraz OS w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją genu EGFR	OS, PPS, PFS, odpowiedź guza	1 RCT (35)	bd	Wykazano silną korelację między PPS i OS ($r = 0,85$). Nie wykazano korelacji między PFS i OS ($r = 0,13$) oraz między odpowiedzią na leczenie i OS ($r = 0,08$).
FDA 2015 [69]	Rekomendacje dotyczące stosowania wybranych punktów końcowych w ocenie efektów terapii pacjentów z zaawansowanym NDRP	OS, PFS, ORR, TTP	bd	bd	Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach nad NDRP powinno być OS.

R² – współczynnik korelacji; r - korelacja rang Spearmana; PPS – przeżycie po progresji choroby (*post-progression survival*)

a) W opracowaniu tym opierano się o dane z publikacji Blumenthal 2015. Trzy badania uwzględniały pacjentów z ALK+ lub obecną mutacją aktywującą EGFR.

b) Dwa badania uwzględniały pacjentów z rearanżacją genu ALK (ALK+).

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

d) W badaniu odpowiedź guza została zdefiniowana jako suma BOR (najlepsza całkowita odpowiedź (ang. *best overall response*)) oraz maksymalnego kurczenia się guza.

3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad praktyki klinicznej w terapii systemowej uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK-dodatnim zidentyfikowano 24 dokumenty, w których przedstawiono zalecenia praktyki klinicznej dotyczące omawianego problemu zdrowotnego (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu I linii NDRP

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2014	[26]
Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii (Jassem 2014)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP i międzybłoniaku opłucnej – dokument oparty na stanie wiedzy z listopada 2013 roku	2014	[70]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego we wczesnym i zaawansowanym (nieprzerzutowym) NDRP	2017	[71]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym NDRP (w IV stopniu zaawansowania)	2016 (2017)	[10] ([72])
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP w III stopniu zaawansowania	2015	[73]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania pembrolizumabu w I linii leczenia przerzutowego NDRP z ekspresją PD-L1	2017	[74]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuc	2011	[75]
	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w I linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	2009	[76]
	Ocena skuteczności stosowania gefitynibu w I linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	2010	[77]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania erlotynbu w leczeniu I linii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u pacjentów z mutacją EGFR	2012	[78]
	Ocena skuteczności stosowania kryzotynibu w I linii leczenia NDRP u pacjentów z ekspresją genu ALK	2016	[79]
	Ocena skuteczności stosowania afatynibu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u pacjentów z mutacją EGFR	2014	[80]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Ocena skuteczności stosowania necitumumabu w skojarzeniu z cisplatiną i gemcytabiną w I linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z ekspresją EGFR	2016	[81]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2014	[82]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania	2017	[83]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2017	[84]
National Cancer Institute (NCI)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP	2017	[85]
Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w IV stopniu zaawansowania	2013	[86]
	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w III stopniu zaawansowania	2012	[87]
Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w III stopniu zaawansowania	2017	[88]
	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego w zaawansowanym NDRP	2016	[89]
	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP – leczenie inhibitorami EGFR (gefitynib, erlotynib, afatyn b, dakomityn b, ikotinib)	2014	[90]
The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP z obecnością mutacji EGFR	2016	[91]

Tabela 12.

Wykaz skrótów stosowanych w rozdziale z omówieniem wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany/przerzutowy NDRP w ≥II linii leczenia

Skrót i jego rozwinięcie	
ALK+ – obecna rearanżacja/translokacja genu ALK	GEM – gemcytabina
ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego	GEF – gefitynib
AFA – afatynib	mono-CTH – monochemioterapia
ALC – alektynib	NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca
BEV – bewacyzumab	OZM – ozymertyn b
BSC – leczenie wspomagające/leczenie w ramach terapii standardowej	PAC – paklitaksel
CER – cerytynib	P-CTH – chemioterapia oparta o związki platyny (CIS/CRB w skojarzeniu z innym lekiem)PD-1 – receptor programowanej
CET – cetuksymab CIS – cisplatyna	śmierci komórki 1
CRB – karboplatyna	PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
CRZ – kryzotynib	PEMBR – pembrolizumab
CTH – chemioterapia	P – platyna/związki platyny
DOC – docetaksel	PMX – pemetreksed
EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu	WIN – winorelbina
ERL – erlotynib	
ETO – etopozyd	

W większości odnalezionych wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego NDRP wskazuje się na konieczność ustalenia typu histologicznego nowotworu oraz wykrycia ewentualnej mutacji w genie EGFR, a w sytuacji nieświerdzenia jej obecności, zaleca się testy w kierunku wykrycia rearanżacji genu ALK. Przy wyborze opcji terapeutycznych najbardziej odpowiednich dla pacjenta duże znaczenie odgrywa również stopień zaawansowania choroby, stan sprawności i wiek pacjenta, jak również obecność chorób współistniejących. [10, 26, 70–73, 75, 82, 84]

W przypadku potwierdzonej rearanżacji genu ALK opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych w I linii leczenia jest inhibitor ALK: kryzotynib (CRZ). [10, 26, 71–73, 79, 83–90] Wytyczne NCCN wskazują także na inne inhibitory ALK – alektynib (ALC) i cerytynib (CER), **uznając alektynib za opcję preferowaną względem kryzotynibu oraz cerytynibu.** [84] Fakt, że pozostałe

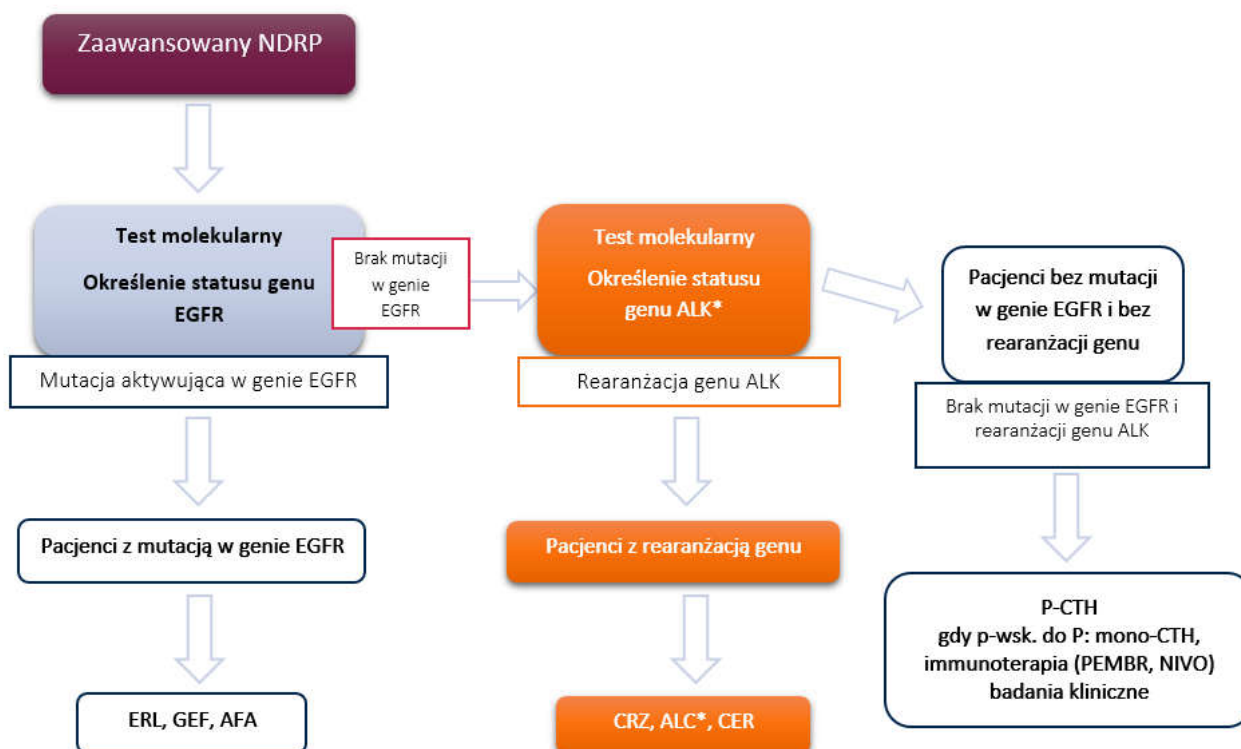
wytyczne nie uwzględniają alekty nibu najprawdopodobniej wynika z przygotowywania ich przed rozpoczęciem procesu rejestracji tego leku w analizowanej populacji chorych.

Chorym bez rearanżacji genu ALK, a także chorym z obecnością tej rearanżacji, którzy nie mają dostępu do ww. leczenia celowanego, w I linii leczenia zaleca się zastosowanie standardowej, dwulekowej CTH opartej na związkach platyny (P-CTH, ang. *platin-based chemotherapy*), czasami w skojarzeniu z bewacyzumabem. Najczęściej zalecane schematy P-CTH obejmują podanie cisplatyny (CIS) lub karboplatyny (CRB) w skojarzeniu z jednym z leków:

- etopozydem (ETO),
- winorelbiną (WIN),
- docetakselem (DOC),
- paklitakselem (PAC),
- gemcytabiną (GEM)
- lub pemetreksedem (PMX) – ten ostatni wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (Rysunek 4, Tabela 12, Tabela 13, Tabela 14). [10, 26, 71–73, 75, 83–90]

W przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do zastosowania związków platyny, a także u pacjentów w podeszłym wieku lub w złym ogólnym stanie sprawności, P-CTH może być zastąpiona przez mono-CTH, w ramach której najczęściej stosuje się winorelbinę, gemcytabinę lub docetaksel. [10, 70, 72, 75, 82, 84, 86]

Rysunek 4.
Schemat leczenia I linii pacjentów z zaawansowanym NDRP, uwzględniający przeprowadzenie badań molekularnych



* opcja preferowana przez wytyczne NCCN.

** Ocenę obecności mutacji w genie ALK przeprowadza się w grupie chorych bez mutacji w genie EGFR

Tabela 13.

Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki kliniczne stosowanych w tabeli ze szczegółowymi wytycznymi praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany/przerzutowy NDRP w I linii leczenia (Tabela 4.) [10, 72, 82–85]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Poziom dowodów	Stopień zaleceń/Siła rekomendacji
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • kat. I – dowody z co najmniej 1 RCT o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy z dobrze przeprowadzonych nieheterogenicznych RCT, • kat. II – poziom dowodów: małe RCT lub duże RCT z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub między badaniami wykazano heterogeniczność; 	<ul style="list-style-type: none"> • A – silne dowody skuteczności przy znacznych korzyściach klinicznych, silnie rekomendowana terapia, • B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale przy ograniczonych korzyściach klinicznych, ogólnie rekomendowana terapia;
SIGN	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1++ – poziom dowodów: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne z RCT lub RCT z bardzo niskim poziomem stronniczości; • kat. 1+ – dobrze prowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim poziomem stronniczości; 	<ul style="list-style-type: none"> • A – przynajmniej jedna metaanaliza, systematyczny przegląd lub RCT oceniony jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub dowód składający się głównie z badań ocenionych jako 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników;
ASCO	<ul style="list-style-type: none"> • Wysoki – wysokie zaufanie, że dostępne dane odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto (np. równowaga korzyści i szkody) oraz że mało prawdopodobna jest zmiana wielkość i kierunek tego efektu w toku dalszych badań, • Umiarkowany – umiarkowane/pośrednie zaufanie, że dostępne dane odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu netto, ale może zmienić się wielkość tego efektu; 	<ul style="list-style-type: none"> • Wysoka – istnieje duże zaufanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Opiera się to na: (1) silnych dowodach dla prawdziwego efektu netto (np. korzyści przekraczają szkody), (2) spójnych wynikach, bez żadnych lub z niewielkimi wyjątkami, (3) niewielkich lub żadnych obawach dotyczących jakości badań, i/lub (4) zakresie zgody panelistów. Inne istotne kwestie (omówione w wytycznych przeglądu literatury i analizach) mogą również stanowić silne zalecenie. • Ślaba – istnieje pewne zaufanie, że zalecenie oferuje najlepsze bieżące wytyczne dotyczące praktyki. Opiera się to na: (1) ograniczonych dowodach dla prawdziwego efektu netto (np. korzyści przekraczają szkody), (2) spójnych wynikach, ale z istotnymi wyjątkami, (3) obawach dotyczących jakości badań, i/lub (4) zakresie zgody panelistów. Inne kwestie (omówione w wytycznych przeglądu literatury i analizach) mogą również stanowić słabe zalecenie.
NCI	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1iiA – randomizowane, kontrolowane, niezaślepienie badania/próby kliniczne z całkowitą umieralnością (ang. <i>total mortality</i>) jako punktem końcowym; 	
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – dowody wysokiego szczebla, istnieje jednolita zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa, • kat. 2A – dowody niższego szczebla, istnieje jednolita zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa, • kat. 2B – dowody niższego szczebla, istnieje zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa, 	

Tabela 14.

Szczegółowe zalecenia wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany/przerzutowy NDRP w I linii leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP ALK+

Terapie zalecane		Terapie niezalecane	
CTH	Terapie celowane molekularne	Immunoterapia	
PTOK 2014 [26]			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: CIS + ETO/WIN/GEM/DOC/PAC/PMX, CRB^a + ETO/WIN/DOC/PAC • Gdy p-wsk. do P: mono-CTH^c 	ALK+: <ul style="list-style-type: none"> • CRZ EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: AFA/ERL/GEF 	bd	Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • BEV + CTH, • CET + CTH
Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii (wiedza dostępna w listopadzie 2013 roku, Jassem 2014) [70]			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: CIS + WIN/GEM/PAC/DOC/PMX^b, CRB^a + WIN/GEM/PAC/DOC • Gdy p-wsk. do P: mono-CTH^c: WIN/GEM 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: AFA/ERL/GEF 	bd	Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI + CTH • BEV/CET + CTH
ESMO 2015, 2016, 2017 [10, 71–73]			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: <ul style="list-style-type: none"> ○ oparta na CIS (stadium III–IV, kat. IA): <ul style="list-style-type: none"> ▪ CIS + PMX^a (stadium IV, kat. IA/IIA^h), ▪ CIS + GEM/DOC (stadium IV, kat. IB^h, kat. IAⁱ), ▪ CIS+WIN (kat. IAⁱ) ○ oparta na CRB^a (kat. IIB): <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRB + PAC (stadium IV, kat. IA), CRB + nab-PAC^d (stadium IV, kat. IB^h) • Gdy p-wsk do P: mono-CTH^c: GEM/WIN/DOC (stadium IV, kat. IA) 	ALK+: <ul style="list-style-type: none"> • CRZ (stadium IIIB–IV, kat. IA) EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: AFA/ERL/GEF (stadium IIIB–IV, kat. IA) • EGFR-TKI: AFA/GEF (kat. IIB) Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • BEV + P-CTH: CRB + nab-PAC^d (stadium IV, kat. IB^h, IAⁱ) • BEV + P-CTH: CRB + PAC (stadium IV, kat. IB) EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • BEV + EGFR-TKI: ERL/GEF (stadium IIIB–IV, kat. IA) 	bd	bd

Terapie zalecane			
CTH	Terapie celowane molekularne	Immunoterapia	Terapie niezalecane
NICE			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: CIS/CRB + DOC/PAC/GEM/WIN [75] • P-CTH: CIS + PMX⁹ [76] • Gdy p-wsk do P: mono-CTH^c: DOC/PAC/GEM/WIN [75] 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: ERL/GEF/AFA [77, 78, 80] ALK+: <ul style="list-style-type: none"> • CRZ [79] 	EGFR-/ALK- PD-L1+: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR [74] 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • Necytumumab^f + P-CTH (CIS + GEM) [81]
SIGN 2014 [82]			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: CIS + PMX⁹ (poziom dowodów: 1+, 1++, siła rekomendacji: A), CIS/CRB + DOC/GEM/PAC/WIN (poziom dowodów: 1++, siła rekomendacji: A) • Mono-CTH: GEM/PAC/DOC/WIN (poziom dowodów: 1++, 1+) 	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI (poziom dowodów: 1++, siła rekomendacji: A) 	bd	EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI + mono-CTH: DOC/GEM/PAC//WIN (poziom dowodów: 1++, siła rekomendacji: A)
ASCO 2017 [83]			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: <ul style="list-style-type: none"> ◦ CIS + DOC/PAC/PMX/WIN, CRB + nab-PAC/PAC/PMX/DOC (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: wysoka) ◦ CIS + DOC/PAC/GEM/WIN^h, CRB + nab-PAC/PAC/GEM/DOC^h (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: wysoka) • Gdy p-wsk. do P: mono-CTH^c (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: słaba) • Opieka paliatywna (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: wysoka) 	ALK+: <ul style="list-style-type: none"> • CRZ (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: średnia) EGFR+: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: AFA/ ERL/GEF (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: wysoka dla każdego z leków) Niski poziom ekspresji PD-L1 (liczba kom. nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50%): <ul style="list-style-type: none"> • BEV + P-CTH (CRB + PAC) (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: wysoka) • BEV + CTH (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: słaba) 	EGFR-/ALK- Wysoki poziom ekspresji PD-L1 (liczba komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 ≥50%): <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: wysoka) 	Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • Terapie celowane molekularnie (w monoterapii) • Leczenie skojarzone terapiami celowanymi molekularnie • Immunoterapia + CTH

Terapie zalecane			
CTH	Terapie celowane molekularne	Immunoterapia	Terapie niezalecane
NCCN 2017^j [84]			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: CIS + DOC/ETO/GEM/PAC/PMX^g (kat. 1) • P-CTH: CRB^a + nab-PAC/DOC/ETO/GEM/PAC/PMX^g (kat. 1) • Wielolekowa CTH: GEM/DOC, GEM/WIN (kat. 1) • Gdy p-wsk do P: mono-CTH^c: nab-PAC/DOC/GEM/PAC/PMX^g • Opieka paliatywna EGFR⁺: CTH ALK⁺: CTH	EGFR⁺: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: AFA/ERL/GEF (kat. 1) ALK⁺: <ul style="list-style-type: none"> • ALC (preferowany, kat. 1) • CRZ/CER (kat. 1) Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • BEV^g + P-CTH: CRB + PAC (kat. 1) • BEV^g + P-CTH: CIS/CRB + PMX 	Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR + P-CTH: CRB + PMX^g EGFR-/ALK- lub nieznanzy I PD-L1⁺: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR (kat. 1) 	Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • Necytumumab + P-CTH (CIS + GEM)
NCI 2017 [85]			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: CIS/CRB^a + PAC/nab-PAC/GEM/DOC/WIN/IRI/PMX^g (kat. 1iiA) 	EGFR⁺: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: AFA/ERL/GEF ALK⁺: <ul style="list-style-type: none"> • CRZ Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • BEV^g + P-CTH: CRB + PAC • BEV^g/CET/necytumumab+ P-CTH 	bd	bd
AHS CTT 2012, 2013 [86, 87]			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH • Gdy p-wsk do P: mono-CTH^c: WIN/GEM/DOC/PAC/PMX^g • Terapia paliatywna 	EGFR⁺: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: GEF ALK⁺: <ul style="list-style-type: none"> • CRZ 	bd	Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • trójlekowa CTH
CCO 2014, 2016, 2017 [88–90]			
Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: CIS + DOC/PAC/PMX^g/WIN/GEM lub CRB^a + nab-PAC/PAC/PMX^g/DOC/GEM, • Gdy p-wsk do P: mono-CTH^c • Terapia paliatywna 	EGFR⁺: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI: ERL/GEF/AFA ALK⁺: <ul style="list-style-type: none"> • CRZ Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • BEV^g + P-CTH: CRB + PAC 	bd	Bez stwierdzonych zmian molekularnych: <ul style="list-style-type: none"> • BEV + CRB + PMX^g

Terapie zalecane				Terapie niezalecane
CTH	Terapie celowane molekularne	Immunoterapia		
IASLC 2016 [91]				
bd	EGFR+: • EGFR-TKI: ERL/GEF/AFA	bd	bd	

- a) P-CTH oparta na CRB jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania CIS.
- b) Schemat CIS + PMX zalecany wyłącznie u chorych na raka niepłaskonabłonkowego.
- c) Mono-CTH jest uzasadniona u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny/w podeszłym wieku/złym stopniu sprawności.
- d) nab-PAC może być rozważany jako opcja CTH dla pacjentów z zaawansowanym NDRP, w szczególności u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem neurotoksyczności, współwystępującą uprzednio nadwrażliwością na PAC lub z przeciwwskazaniami do standardowej terapii z użyciem PAC.
- e) PMX jest preferowanym lekiem (względem GEM/DOC) w terapii raka niepłaskonabłonkowego (kat. IIA). Stosowanie PMX niezależnie od linii leczenia jest ograniczone do podtypu niepłaskonabłonkowego (kat. IA).
- f) Typ płaskonabłonkowy NDRP.
- g) Typ niepłaskonabłonkowy oraz/lub typ gruczołowy.
- h) Terapie zalecane dla typu płaskonabłonkowego NDRP.
- i) CTH stosuje się w sytuacji gdy mutacja EGFR+/ALK+ została wykryta w trakcie stosowania I linii terapii, jeśli została wykryta przed I linią należy zastosować odpowiednio leczenie celowane: EGFR-TKI lub ALK-TKI.
- j) W przypadku NCCN wszystkie zalecenia są kat. 2A, chyba że zaznaczono w tabeli inaczej.

4. FINANSOWANIE

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku aktualnie w Polsce refundowane są:

- w ramach programów lekowych:
 - kryzotynib wyłącznie dla chorych z obecnością rearanżacji genu ALK (II i III linia terapii),
 - a ponadto wyłącznie dla chorych z obecnością mutacji w genie EGFR afatynib (tylko I linia terapii), erlotynib i gefitynib (I i II linia terapii) oraz dla chorych z obecnością mutacji T790M w genie EGFR – ozymertynib (II linia terapii),
- w ramach katalogu chemioterapii: m.in. pemetreksed, związki platyny, docetaksel, gemcytabina, winorelbina i paklitaksel. [92]

Program lekowy B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD–10 C34)”

W ramach programu stosowane są substancje lecznicze takie jak: erlotynib, gefitynib i ozymertynib (EGFR-TKI) oraz kryzotynib (inhibitor kinazy ALK):

- Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji **erlotynib lub gefitynib** kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem NDRP w stadium IIIB lub IV o histologii gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub z przewagą wymienionych typów histologicznych lub NDRP bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified*, NOS), z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR, uprzednio nieleczeni lub leczeni wcześniej chemioterapią z wykorzystaniem pochodnej platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny).
- Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej **ozymertynib** w II linii leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji leczenia z wykorzystaniem substancji erlotynib, gefitynib, afatynib (inhibitory EGFR-TKI), którzy ulegli progresji po zastosowaniu tych inhibitorów EGFR-TKI w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP, oraz u których potwierdzono obecność mutacji T790M w genie kodującym receptor EGFR.
- Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej **kryzotynib** w II lub III linii leczenia, kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem NDRP o typie histologicznym gruczolakoraka lub z przewagą utkanka gruczolakoraka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia choroby. Niezbędnym kryterium kwalifikacji do programu jest potwierdzenie rearanżacji w genie ALK na podstawie badania metodą fluoroscencyjną hybrydyzacji *in situ* (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu, po uprzednim wykluczeniu mutacji somatycznych w genie EGFR. Kryterium włączenia stanowi również potwierdzona progresja po uprzednim leczeniu

systemowym (chemioterapia wielolekowa z wykorzystaniem pochodnej platyny lub monoterapia). [92]

Program lekowy B.63 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD–10 C34)”

Do programu kwalifikowani są uprzednio nieleczeni farmakologicznie, dorośli pacjenci z rozpoznaniem raka gruczołowego, z przewagą raka gruczołowego, wielokomórkowego NDRP lub NDRP bez ustalonego podtypu w stadium IIIB lub IV, u których potwierdzono mutację aktywującą w genie EGFR. [92]

Leki refundowane we wskazaniu rak płuca (ICD-10 C34) w ramach katalogu chemioterapii

Poniżej (Tabela 15) przedstawiono zestawienie leków refundowanych w katalogu chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku. [92]

Tabela 15.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10 C34) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku [92]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. dost.	Odpłatność dla pacjenta
Cisplatyna	Cisplatin Teva	Lz	Bezpłatnie
	Cisplatin-Ebewe	Rp/Rpz*	Bezpłatnie
	Cisplatinum Accord	Rp	Bezpłatnie
Cyklofosfamid	Endoxan	Lz	Bezpłatnie
Docetaksel	Camitotic, Docetaxel-Ebewe	Rp	Bezpłatnie
	Docetaxel Accord	Rpz	Bezpłatnie
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	Lz	Bezpłatnie
	Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac	Rp	Bezpłatnie
Epirubicyna	Epimedac, Episindan	Rp	Bezpłatnie
	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	Lz	Bezpłatnie
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	Bezpłatnie
	Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	Lz	Bezpłatnie
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabine Actavis, Gemcitabinum Accord, Gempol	Lz	Bezpłatnie
Ifosfamid	Holoxan	Lz	Bezpłatnie
Irynotekan	Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe	Lz	Bezpłatnie
	Irinotecan Fresenius	Rp	Bezpłatnie
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	Bezpłatnie

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. dost.	Odpłatność dla pacjenta
	Carboplatin-Ebewe	Rp	Bezpłatnie
Lanreotyd	Somatuline Autogel, Somatuline PR	Rp	Bezpłatnie
	Trexan	Rp	Bezpłatnie
Metotreksat	Metotrexat-Ebewe	Lz	Bezpłatnie
Mitomycyna	Mitomycin Accord, Mitomycin C Kyowa	Rp	Bezpłatnie
Oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	Bezpłatnie
	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	Bezpłatnie
Paklitaksel	Paclitaxelum Accord, Sindaxel	Lz	Bezpłatnie
Pemetreksed^a	Alimta, Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Alvogen, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Zentiva	Rpz	Bezpłatnie
	Hycamtin	Rpz	Bezpłatnie
Topotekan	Topotecan medac, Topotecanum Accord	Lz	Bezpłatnie
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Lz	Bezpłatnie
Winkrystyna	Vincristine Teva, Vincristin-Richter	Rp	Bezpłatnie
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord	Rp	Bezpłatnie

Źródło: Obw. refundacyjne, Obw. URPL [92, 93]

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

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

a) „w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych - w stopniu zaawansowania IIIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii)”.

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania u pacjentów z zaawansowanym NDRP:

- alektynibu (ALC),
- kryzotynibu (CRZ),
- cerytynibu (CER),
- pemetreksedu (PMX).

W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, CADTH, PBAC oraz HAS). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 16.) oraz w Aneksie (Aneks B).

Alektynib

Rekomendacje dotyczące finansowania alektynibu wydały 3 agencje HTA (PBAC, SMC, CADTH). Agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ALC w monoterapii w >1 linii

uprzednio leczonych pacjentów z lokalnie zaawansowanym/przerzutowym NDRP ALK+. Rekomendacja ta była warunkowana finansowo. [94] Wydana w kwietniu 2017 roku rekomendacja agencji SMC dotycząca wskazania leczenia NDRP ALK+ po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem była negatywna z powodu braku złożenia wniosku o ocenę leku, natomiast rekomendacja agencji CADTH wydana w maju 2017 roku dla subpopulacji chorych z NDRP ALK+ z obecnością przerzutów w OUN była negatywna z powodu ograniczonych dowodów naukowych (należy jednak dodać, że we wrześniu 2017 roku zaprezentowano dane dla tej subpopulacji na kongresie ESMO w Madrycie [95]). [96, 97]

Alektynib w leczeniu I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ jest obecnie przedmiotem oceny agencji NICE (oczekiwana data publikacji: sierpień 2018 roku), natomiast alektynib w II linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+ z progresją lub brakiem tolerancji na terapię CRZ jest obecnie przedmiotem analizy agencji CADTH (brak informacji o oczekiwanej dacie publikacji rekomendacji). [98, 99]

Kryzotynib

Wszystkie agencje HTA wydały rekomendacje finansowe odnośnie do terapii kryzotynibem. Wszystkie zagraniczne agencje HTA rekomendują finansowanie CRZ w I i/lub II linii terapii pacjentów z NDRP ALK+ (zalecenia agencji NICE, SMC CADTH oraz PBAC są jednak warunkowane finansowo). [79, 100–105] Jedynie polska agencja HTA nie rekomenduje finansowania terapii CRZ dla pacjentów z NDRP ALK+, realizowanej w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”. [106, 107]

Cerytynib

Wszystkie zagraniczne agencje HTA wydały rekomendacje wskazujące na zasadność finansowania cerytynibu w NDRP ALK+ z progresją po wcześniejszej terapii. [108–112]

Pemetreksed

Rekomendacje dotyczące finansowania pemetreksedu w NDRP wydały wszystkie agencje HTA z wyjątkiem CADTH. Terapię PMX w skojarzeniu z CIS w I linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa rekomendują agencje NICE, SMC, PBAC oraz HAS. Monoterapia PMX II linii rekomendowana jest jedynie przez agencję HAS oraz PBAC. AOTMiT nie rekomenduje PMX zarówno w I jak i II linii leczenia, a agencje NICE i SMC nie rekomendują terapii II linii. [76, 113–120]

Tabela 16.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka płuca

Substancja czynna	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
Alekty nib	x	W toku ^a (I linia) [98]	NR ^{a,d} (>I linia) [96]	NR ^c (I, II linia ALK+) [97] W toku ^a (II linia) [99]	PR ^{w,a} (>I linia) [94]	x
Kryzotynib	NR ^a [106, 107]	PR ^{w,a} (≥I linia) [79, 100]	PR ^{w,a} (≥I linia) [101, 102]	PR ^{w,a} (I, II linia) [103, 104]	PR ^{w,a} [121, 122]	PR ^a (>II linia) [105]
Cerytynib	x	PR ^{w,a} (II linia) [108] W toku ^a (I linia) [123]	PR ^{w,a} (II linia) [109]	PR ^{w,a} (II linia) [112]	PR ^a (>I linia) [110]	PR ^{w,a} (III linia) [111]
Pemetreksed	NR (I, II linia) [119]	PR ^b (I linia) [76] NR (II linia) [118]	PR ^b (I linia) [116] NR (II linia) [117]	x	PR [120]	PR (I, II linia) [113–115]

NR – negatywna rekomendacja, PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy; x – brak rekomendacji
 ALK+ – obecna rearanżacja/translokacja genu ALK; CIS – cisplatyna; DOC – docetaksel; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); ERL – erlotynib; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; OUN – ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system*); P-CTH – chemioterapia oparta o związek platyny (CIS/CRB w skojarzeniu z innym lekiem); PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death receptor 1*); PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death protein 1 ligand*); PMX – pemetreksed

a) Populacja pacjentów z NDRP ALK+.

b) W skojarzeniu z CIS.

c) Populacja pacjentów z NDRP ALK+ z przerzutami do OUN.

d) Rekomendacja negatywna z powodu braku złożenia wniosku do SMC o ocenę leku.

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

Aktualnie w Polsce pacjenci uprzednio nieleczeni z powodu zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK mają refundowaną standardową chemioterapię skojarzoną zawierającą pochodną platyny i lek III generacji.

W ramach przeszukań zidentyfikowano ponadto badanie ankietowe FRAME, którego celem była analiza aktualnej praktyki klinicznej w terapii I linii zaawansowanego NDRP. W okresie od kwietnia 2009 roku do lutego 2011 roku od lekarzy onkologów i pulmonologów pochodzących z 201 ośrodków (11 krajów europejskich, w tym z 7 polskich ośrodków) zbierano dane dotyczące schematów stosowanych w I linii NDRP. Uzyskano dane dla 1567 chorych, w tym 118 pacjentów z Polski. Lekarze wypełniali kwestionariusze odpowiadając na pytania dotyczące charakterystyki pacjentów z uprzednio nieleczonym NDRP oraz wskazywali przypisaną im terapię I linii. Spośród 118 pacjentów leczonych w Polsce, u 112 (95%) zastosowano jeden ze standardowych schematów dwulekowej chemioterapii zawierającej związku platyny skojarzone z winorelbina (65%), pemetreksedem (20%), gemcytabiną (13%) lub taksanami (docetakselem lub paklitakselem, 3%). [124]

Co istotne, w ramach badania FRAME raportowano także odsetki pacjentów leczonych ww. lekami w podziale na podtyp nowotworu. Warto podkreślić, że wśród chorych leczonych schematem PMX + P aż 92% pacjentów miało potwierdzoną obecność gruczolakoraka lub NOS, podczas gdy dla pozostałych terapii odsetki te wynosiły znacznie mniej (48–59%), co sugeruje, że wśród chorych z gruczolakorakiem lub NOS bardzo często stosowany jest pemetreksed. [124]

Najnowsze dane odnośnie do aktualnej praktyki klinicznej u pacjentów z NDRP ALK+ uprzednio nieleczonych terapią systemową o charakterze paliatywnym ujęto w analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla leku Xalkori. Zgodnie z opiniami ekspertów, w tej populacji chorych schemat złożony z pemetreksedu i cisplatyny jest stosowany u większości chorych (40% do 100%). [11]

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

W ramach wstępnego poszukiwania danych klinicznych dla alektynibu w terapii zaawansowanego NDRP ALK+ zidentyfikowano jedno badanie randomizowane ALEX porównujące alektynib (ALK) z kryzotynibem (CRZ). [125]

Aktualnie w Polsce CRZ u chorych z NDRP ALK+ jest refundowany dopiero od 2 linii leczenia, dlatego najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną (Rozdz. 5) jest pemetreksed skojarzony z pochodną platyny (PMX + P). Tymczasem nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ALK z PMX + P, dlatego w ramach analiz HTA konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego.

W ramach dalszych przeszukań zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne, w których dokonano porównania PMX + P z CRZ (PROFILE 1014 [126], PROFILE 1029 [127]), potencjalnie umożliwiające porównanie pośrednie ALK z PMX + P przez wspólną grupę referencyjną CRZ.

Jak wspomniano w rozdziale powyżej, w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z powodu NDRP ALK+ najczęściej stosowany jest schemat złożony z cisplatyny i pemetreksedu. Rzadziej stosuje się inne schematy dwulekowe, takie jak:

- WIN + P,
- GEM + P,
- PAC + P,
- DOC + P.

W ramach przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne (Xiao 2016, Pilkington 2015, Perez Moreno 2014, Li 2012) zawierające porównanie schematu PMX + P ze schematami WIN/GEM/PAC/DOC + P (Tabela 17, Tabela 18).

W oparciu o odnalezione przeglądy systematyczne można wnioskować, że PMX stosowany w I linii leczenia NDRP w skojarzeniu ze związkami platyny wydaje się być **co najmniej równie skuteczny**, jak terapie zawierające związki platyny i skojarzone z nimi leki: DOC, PAC, WIN lub GEM (Tabela 18).

Oznacza to, że wyniki porównania efektywności klinicznej ALK z PMX + P obejmą zatem porównanie z najczęściej wybieraną opcją dla chorych z NDRP ALK+, będącą także najskuteczniejszą spośród dostępnych możliwości do zastosowania terapii.

Tabela 17.

Charakterystyka przeglądów systematycznych oceniających skuteczność dwulekowej chemioterapii zawierającej związku platyny oraz PMX/WIN/GEM/PAC/DOC w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z NDRP

Populacja	Oceniane schematy leczenia	Przeszukanie (data, bazy informacji medycznej)	Liczba badań (liczba pacjentów)
Xiao 2016 [128]			
Pacjenci leczeni w I linii z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP	PMX + P, GEM + P, DOC + P	Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews (1990–lipiec 2015), referencje zidentyfikowanych publikacji	10 badań: w tym 4 RCT, 6 nRCT (2551 pacjentów)
Pilkington 2015 [129]			
Pacjenci leczeni w I linii z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP	WIN + P, PAC + P, GEM + P, DOC + P, PMX + P, gefitynib	Medline, Embase, the Cochrane Library (2001– sierpień 2010)	23 RCT (11 183 pacjentów)
Perez-Moreno 2014 [130]			
Pacjenci z zaawansowanym NDRP (w tym oddzielna analiza dla leczenia I linii)	PMX + P, GEM + P, DOC + P	Medline, Embase, the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) database (kwiecień 2004–kwiecień 2012)	9 RCT (w tym, 5 dotyczących I linii leczenia, 4 194 pacjentów), 1 metaanaliza
Li 2012 [131]			
Pacjenci leczeni w I linii z zaawansowanym NDRP	PMX + P, GEM + P, DOC + P	Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (grudzień 2011), referencje odnalezionych publikacji, abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO	4 RCT (2 518 pacjentów)

Tabela 18.
Wyniki porównania skuteczności PMX + P z innymi dwulekowymi schematami P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych

Przegląd [ref]	Porównanie	Histologia	OS	PFS
Xiao 2016^a [128]	PMX + P vs GEM + P, DOC + P	Nieplaskonabłonkowy	HR = 0,86 [0,77; 0,97], p = 0,01	HR = 0,90 [0,80; 1,01], p = 0,084
Pilkington 2015^b [129]	PMX + P vs GEM + P	Nieplaskonabłonkowy	Metaanaliza: HR = 0,85 [0,73; 1,00] MTC: HR = 0,85 [0,74; 0,98]	Metaanaliza: HR = 0,90 [0,79; 1,02] MTC: HR = 0,90 [0,53; 1,52]
	PMX + P vs WIN + P	Nieplaskonabłonkowy	MTC: HR = 0,92 [0,82; 1,03]	MTC: HR = 0,85 [0,42; 1,51]
	PMX + P vs PAC + P	Nieplaskonabłonkowy	MTC: HR = 0,85 [0,63; 1,16]	MTC: HR = 0,73 [0,42; 1,53]
	PMX + P vs DOC + P	Nieplaskonabłonkowy	MTC: HR = 0,94 [0,81; 1,09]	MTC: HR = 0,83 [0,43; 1,65]
Li 2012 [131]	PMX + P vs GEM + P, DOC + P	Ogółem (niezależnie od typu histologicznego)	HR = 0,91 [0,83; 1,00], p = 0,04	HR = 1,03 [0,94; 1,13]
		Nieplaskonabłonkowy	HR = 0,87 [0,77; 0,98], p = 0,02	bd
Perez-Moreno 2014 [130]^c	PMX + P vs GEM + P	Ogółem (niezależnie od typu histologicznego)	Scagliotti 2008 ^c : 10,3 mies. vs 10,3 mies. Gronberg 2009 ^c : 7,3 mies. vs 7,0 mies.; p = 0,63	Scagliotti 2008 ^c : mediana 9,4 mies. vs 10,8 mies., p = 0,05
		Nieplaskonabłonkowy	Scagliotti 2008 ^c : 11,8 mies. vs 10,4 mies.; p = 0,005 Gronberg 2009 ^c : 7,8 mies. vs 7,5 mies.; p = 0,77	Scagliotti 2008 ^c : mediana 5,3 mies. vs 4,7 mies.
	PMX + P vs DOC + P	Ogółem (niezależnie od typu histologicznego)	Socinski 2010 ^c : 12,7 mies. vs 9,2 mies.	bd
		Nieplaskonabłonkowy	Rodrigues-Pereira 2011 ^c : 14,9 mies. vs 14,7 mies.; p = 0,933	Rodrigues-Pereira 2011 ^c : 5,8 mies. vs 6,0 mies., p = 0,801

MTC – porównanie pośrednie (ang. *mixed treatment comparison*);

a) Przegląd obejmował wyłącznie pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP.

b) Schematy z PMX, stosowano wyłącznie u pacjentów z nieplaskonabłonkowym typem NDRP.

c) Podano wyniki dla badań, nie przeprowadzono kumulacji wyników – stąd przypadki 2 wyników do jednego punktu końcowego.

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

7.1. Alektynib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych; kod ATC: L01XE36. [44]

Mechanizm działania

Alektynib to selektywny, silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK i RET. Hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ALK, co prowadzi do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT3 i PI3K/AKT oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych. Metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK. Alektynib może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać. [44]

Postać farmaceutyczna

Biała kapsułka twarda, o długości 19,2 mm, z czarnym nadrukiem „ALE” na wieczku oraz z czarnym nadrukiem „150 mg” na drugiej części. [44]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). [44]

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem. [44]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem podawania leku Alecensa, powinien być potwierdzony status ALK+ NDPR u pacjenta.

Zalecana dawka to 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy w ciągu doby podczas posiłku.

Całkowita dobową dawkę wynosi 1200 mg. [44]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na alektynib lub na którąś z substancji pomocniczych leku. [44]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem alektynibu (Tabela 19). [44]

Tabela 19.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem alektynibu

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Niedokrwistość, zaburzenia widzenia, biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny, wysypka, nadwrażliwość na światło, ból mięśni, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, obrzęk	Bradykardia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Status rejestracyjny

Alektynib (produkt leczniczy Alecensa®) otrzymał w dniu 16 lutego 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. W dniu 18 grudnia 2017 roku poszerzono wskazanie produktu leczniczego Alecensa® w monoterapii o wskazanie do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. [44, 132]

Status refundacyjny w Polsce

Alektynib nie jest obecnie refundowany w Polsce. [92]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 20.

Preparaty alektynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [44]

Preparat	Wytwórca
Alecensa	Roche Registration Limited

7.2. Terapia standardowa

Terapia standardowa obejmuje połączenie cisplatyny lub karboplatyny z jednym z poniższych leków: pemetreksedem, winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem.

7.2.1. Cisplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01. [133–137]

Mechanizm działania

Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki [*cis*-diaminadichloroplatyna (II)]. Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA. [133–136]

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzna fazowo dla cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozy. [133–137]

Postać farmaceutyczna

Produkt Cisplatin Teva: przezroczysty, jasnożółty roztwór, pozbawiony widocznych cząstek – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Cisplatin Teva 1 mg/ml zawiera 1 mg/ml cisplatyny: 1 fiolka z 10 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. [134]

Produkt Cisplatin-Ebewe: przezroczysty, bezbarwny roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Cisplatin-Ebewe 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny (Cisplatinum): 1 fiolka zawiera 10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Cisplatin-Ebewe 0,5 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 0,5 mg cisplatyny: 1 fiolka z 20 ml, 50 ml, 100 ml koncentratu zawiera odpowiednio 10 mg, 25 mg, 50 mg cisplatyny. [135, 136]

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

- 1 fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 10 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 25 ml koncentratu zawiera 25 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 50 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 100 ml koncentratu zawiera 100 mg cisplatyny. [133]

Produkt Cisplatin Kabi: przezroczysty, bezbarwny do białozółtego roztwór o pH pomiędzy 3,5 a 6,5 oraz osmolarności pomiędzy 250 a 400 mOsmol/l – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Cisplatin Kabid 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny:

- 1 fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 10 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 25 ml koncentratu zawiera 25 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 50 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 100 ml koncentratu zawiera 100 mg cisplatyny. [137]

Wskazania do stosowania

Cisplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (leczenie paliatywne),
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc,
- w skojarzeniu z CTH/RTH w leczeniu raka szyjki macicy. [133–137]

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. [133–137]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik CTH skojarzonej.

Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych jak i dzieci.

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

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

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w CTH skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni. [133–137]

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć. [133–137]

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin. [133–137]

Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne, aby utrzymać właściwą diurezę podczas podawania cisplatyny i po jego zakończeniu. W tym celu należy podać we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:

- chlorek sodu 0,9%;
- mieszanina chlorku sodu 0,9% i roztworu glukozy 5% (1:1). [133–137]

Nawodnienie przed rozpoczęciem podawania cisplatyny:

- wlew dożylny 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr. [133–137]

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny:

- wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin. [133–137]

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Diurezę wymuszoną można osiągnąć podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu. [133–137]

Przeciwwskazania

Cisplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z obecnymi w wywiadzie reakcjami alergicznymi/nadwrażliwością na substancję czynną lub inne produkty lecznicze zawierające platynę, bądź którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- u pacjentów z mielosupresją, z neuropatią wywołaną stosowaniem cisplatyny,
- u pacjentów odwodnionych (istnieje konieczność nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku w celu uniknięcia poważnych zaburzeń czynności nerek),
- u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek/niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min.),
- u pacjentów z zaburzeniami słuchu wynikającymi z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności (szczególnie ototoksyczności) produktu leczniczego,

- u pacjentek karmiących piersią,
- u pacjentów jednocześnie stosujących żywe szczepionki, w tym szczepionkę przeciw żółtej gorączce,
- u pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę (stosowana profilaktycznie),
- u pacjentów, u których występowały zaburzenia związane z nefrotoksycnością, neurotoksycnością i ototoksycnością, ponieważ mogą się one kumulować. [133–137]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny (Tabela 21)

Tabela 21.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [133–137]

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

Status rejestracyjny

Cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe 0,5 mg/ml) otrzymał w dniu 11 sierpnia 1994 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 23 stycznia 2013 roku. [136]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku, cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin Teva, Cisplatin-

Ebewe, Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (wskazania określone w załączniku C.11 obwieszczenia). [92]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 22.
Preparaty cisplatinowe dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [93]

Preparat	Wytwórca
Cisplatin-Ebewe 0,5 mg/ml, 1 mg/ml	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Cisplatin Kabi 1 mg/ml	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Cisplatin Teva 1 mg/ml	TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company Teva Operations Poland Sp. z o.o. Pharmachemie B.V.
Cisplatinum Accord 1 mg/ml	Astron Healthcare Limited

7.2.2. Karboplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02. [138–142]

Mechanizm działania

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do działania cisplatin w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA, wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatin. Karboplatyna, podobnie jak cisplatin wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA”. [138–142]

Postać farmaceutyczna

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

- 1 fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml koncentratu zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml koncentratu zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml koncentratu zawiera 600 mg karboplatyny. [141]

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

- 1 fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml koncentratu zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml koncentratu zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml koncentratu zawiera 600 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 100 ml koncentratu zawiera 1 000 mg karboplatyny. [140]

Produkt Carboplatin Kabi: przezroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od cząstek stałych, o pH: 5,0–7,0 oraz osmolarności: 200–300 mOsm/kg – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Carboplatin Kabi 10 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu zawierającego 10 mg karboplatyny:

- 1 fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml koncentratu zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml koncentratu zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml koncentratu zawiera 600 mg karboplatyny. [138]

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

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny. [139]

Produkt Carboplatin Actavis: przezroczysty, bezbarwny roztwór wolny od cząsteczek. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Carboplatin Actavis 10 mg/ml zawiera 1 ml roztworu zawierającego 10 mg karboplatyny.

- 1 fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml koncentratu zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml koncentratu zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml koncentratu zawiera 600 mg karboplatyny. [142]

Wskazania do stosowania

Karboplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne),
- drobnokomórkowego raka płuca. [138–142]

Dawkowanie i sposób podawania

Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (*i.v.*), przed wlewem dożylnym produkt leczniczy musi być rozcieńczony. Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi. [138–142]

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m² pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut.

Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie 4 tyg. od poprzedniego kursu leczenia karboplatyną i (lub) dopóki liczba neutrofilii nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25%. [138–142]

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatyną. [138–142]

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na to, że karboplatyna jest wydzielana przez nerki i ma działanie nefrotoksyczne, optymalne dawkowanie powinno być ustalone na podstawie częstych kontroli parametrów hematologicznych i parametrów czynności nerek. Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczane według wzoru Calverta (Tabela 23). [138–142]

Tabela 23.
Obliczanie dawki karboplatyny wg wzoru Calverta [138–142]

Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Docelowa wartość AUC	Planowana CTH	Status terapeutyczny pacjenta
5–7 mg/ml x min	CRB w monoterapii	Dotychczas nie leczony
4–6 mg/ml x min	CRB w monoterapii	Wcześniej leczony
4–6 mg/ml x min	CRB + cyklofosfamid	Dotychczas nie leczony

a) Na podstawie wzoru Calverta, całkowita dawka CRB jest obliczana w mg, a nie w mg/m² pc. Wzór Calverta nie powinien być stosowany u pacjentów, u których zastosowano intensywne leczenie wstępne (mitomycyną C, nitrozomocznikiem, leczenie skojarzone dokсорubicyną, cyklofosfamidem i cisplatyną, leczenie skojarzone 5. lub więcej lekami, radioterapią ≥4500 radów, zogniskowaną w polu 20 x 20 cm lub na więcej niż jednym polu).

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, parametr informujący o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu (ang. *area under curve*); CRB – karboplatyna; GFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*);

Brak jest dostatecznej ilości danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny o wartości 15 ml/min lub mniejszym, aby zalecić leczenie. [138–142]

Wszystkie powyżej wymienione zalecenia dawkowania dotyczą początkowego kursu leczenia. Dawkowanie w kolejnych kursach leczenia należy dostosować do tolerancji pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji. [138–142]

Zaburzenia czynności szpiku

W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. W przypadku pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna, należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego. [138–142]

Leczenie skojarzone

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi. [138–142]

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu pacjenta zarówno podczas pierwszego kursu leczenia, jak i w kolejnych kursach. [138–142]

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak dostatecznej ilości danych w tej grupie wiekowej nie jest możliwe ustalenie dawkowania u dzieci i młodzieży. [138–142]

Przeciwwskazania

Karboplatyna przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz inne związki zawierające platynę,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 20 ml/min.), chyba że w ocenie lekarza i pacjenta spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko,
- pacjentów z ciężką mielosupresją,
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u pacjentów z krwawiącymi guzami, krwawieniem istotnym klinicznie,

- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentów z zaburzeniami słuchu. [138–142]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny (Tabela 24).

Tabela 24.
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [138–142]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Mielosupresja, małopłytkowość, leukopenia, nefrotoksyczność, zwiększenie poziomu stężenia fosfatazy alkalicznej, AspAT, ALAT lub stężenia bilirubiny całkowitej, neutropenia, niedokrwistość, hiperurykemia, subkliniczny spadek ostrości słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4 000–8 000 Hz), utrata słuchu, nudności, wymioty, ból brzucha, astenia, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszone stężenie elektrolitów (sodu, potasu, wapnia, magnezu) w surowicy/we krwi	Zaburzenia nerek określone przez zmniejszenie klirensu kreatyniny do wartości poniżej 60 ml/min, reakcje alergiczne, neuropatia obwodowa, ototoksyczność kliniczna, zaburzenia smaku, osłabienie, łysienie, gorączka, dreszcze, zakażenia, krwawienie/krwotok, nadwrażliwość, reakcje typu anafilaktycznego, parestezja, osłabienie głębokich odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku, szumy uszne, zaburzenia układu krążenia/zaburzenia sercowo-naczyniowe (również prowadzące do zgonu, w tym niewydolność serca, zator, udar naczyniowy mózgu), zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli, biegunka, zaparcia, choroby/zapalenie błony śluzowej, łysienie/wyłysienie, choroby/zaburzenia skóry, pokrzywka, wysypka rumieniowa, wysypka, rumień, świąd, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia układu moczowo-płciowego, objawy grypopodobne, zwiększenie stężenia bilirubiny, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi, zaburzenia czynności wątroby, astenia, złe samopoczucie

Status rejestracyjny

Karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe) otrzymał w dniu 27 października 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 13 marca 2013 roku. [140]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer) jest dostępna bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (wskazania określone w załączniku C.6 obwieszczenia). [92]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 25.
Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [93]

Preparat	Wytwórca
Carbomedac 10 mg/ml	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH

Preparat	Wytwórca
Carboplatin Accord 10 mg/ml	Astron Healthcare Limited
Carboplatin Actavis 10 mg/ml	S.C. Sindan-Pharma S.R.L. Actavis Italy S.p.A.-Nerviano Plant
Carboplatin-Ebewe 10 mg/ml	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Carboplatin Kabi 10 mg/ml	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Carboplatin Pfizer 10 mg/ml	Pfizer Service Company BVBA

7.2.3. Pemetreksed

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe (cytostatyki), analogi kwasu foliowego (kod ATC: L01BA04). [143]

Mechanizm działania

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek. [143]

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 folany 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 folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany 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. [143]

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej. [143]

Każda fiolka zawiera 100 mg lub 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu). Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. [143]

Wskazania do stosowania

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. [143]

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [143]

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. [143]

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. [143]

Dawkowanie i sposób podawania

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. [143]

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. [143]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią,
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce. [143]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 26.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w I linii terapii skojarzonej z cisplatyną oraz w monoterapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B₁₂) [143]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zmniejszona liczba neutrofilii/granulocytów, zmniejszona liczba leukocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła, nudności, jadłowstręt, wysypka/łuszczenie skóry, zmniejszona liczba płytek krwi, neuropatia nerwów czuciowych, zaparcia, zwiększone stężenie kreatyniny, zmniejszenie klirensu kreatyniny, zmniejszenie, łyśnienie,	zmniejszona liczba płytek krwi, zaparcia, zwiększenie stężenia ALAT, zwiększenie stężenia AspAT, świąd, łyśnienie, gorączka, odwodnienie, zaburzenia smaku, zapalenie spojówek, niestrawność, neuropatia nerwów czuciowych, zaburzenia smaku, niestrawność/zgaga, wysypka/łuszczenie skóry

Status rejestracyjny

Pemetreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał w dniu 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku. [143]

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku, pemetreksed (produkt leczniczy Alimta, Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Alvogen, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Zentiva) jest dostępny bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (szczegółowe wskazania określone w załączniku C.49 obwieszczenia). [92]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 27.

Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce [93, 144, 145]

Preparat	Wytwórca
Alimta 100 mg, 500 mg	Lilly France S.A.S
Armisatre 25 mg/ml	Actavis Italy S.p.A. S.C., Sindan-Pharma S.R.L.
Ciambra 100 mg, 500 mg	Oncotec Pharma Produktion GmbH
Pemetrexed Accord 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Accord Healthcare Limited Wessling Hungary Kft.
Pemetrexed Actavis 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Actavis Group PTC ehf.
Pemetreksed Adamed 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Adamed Sp. z o.o., Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.o
Pemetrexed Alvogen 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.co.
Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg, 500 mg	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Pemetrexed Generics 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Generics [UK] Ltd
Pemetreksed Genthon 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.co.
Pemetrexed Glenmarck 100 mg, 500 mg	Glenmarck Pharmaceuticals Europe Limited

Preparat	Wytwórca
Pemetrexed Hospira 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Hospira UK Limited
Pemetrexed Hospira UK Limited 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Hospira UK Limited
Pemetrexed Lilly 100 mg, 500 mg	Lilly France
Pemetrexed medac 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.o.
Pemetrexed Mylan 500 mg	Wessling Hungary Kft., Mylan S.A.S., Agila Specialties Polska Sp. z o.
Pemetrexed PharmaSwiss 100 mg, 500 mg	S.C. Sindan-Pharma S.R.L., Actavis Group PTC ehf.
Pemetrexed Sandoz 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, Lek Pharmaceuticals d.d
Pemetrexed Sigillata 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	S.C. Sindan-Pharma S.R.L., Actavis Group Ltd.
Pemetrexed Stada 25 mg/ml	STADA Arzneimittel AG cell pharm GmbH
Pemetrexed SUN 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Pemetrexed Teva 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Pharmachemie B.V., TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company, Teva Operations Poland Sp. z o.o., Pliva Croatia Ltd.
Pemetrexed Zentiva 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Synthon s.r.o., Synthon Hispania S.L.
Trixid 100 mg, 500 mg, 1 000 mg	Synthon Hispania S.L., Egis Pharmaceuticals PLC, Synthon s.r.o

7.3. Kryzotynib

Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01XE16. [146]

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 (nucleophosmin), zdarzenia fuzji ROS1 lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. [146]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. [146]

XALKORI 200 mg kapsułki twarde: Biała nieprzezroczysta i różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem "Pfizer" na wieczku oraz "CRZ 200" na korpusie. [146]

XALKORI 250 mg kapsułki twarde: Różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem "Pfizer" na wieczku oraz "CRZ 250" na korpusie. [146]

Wskazania do stosowania

XALKORI w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer),
- leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. [146]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem XALKORI powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. [146]

Badanie ALK i ROS1: Przy kwalifikacji pacjentów do leczenia produktem XALKORI konieczne jest wykonanie dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK lub ROS1 (informacje o testach wykorzystywanych w badaniach, patrz punkt 5.1 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia kryzotynibem należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni lub ROS1-dodatni NSCLC. Ocenę należy przeprowadzić w laboratoriach z udokumentowanym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach (patrz punkt 4.4 ChPL). [146]

Dawkowanie: Zalecany schemat dawkowania produktu XALKORI to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły. [146]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kryzotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. [146]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem alektynibu (Tabela 19). [146]

Tabela 28.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kryzotyribu

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmniejszenie apetytu, neuropatia, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, bradykardia, wymioty, biegunka, nudności, zaparcie, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka, obrzęk, zmęczenie	Hipofosfatemia, niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, omdlenia, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie przelyku, niestrawność, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, torbiel nerki, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi

Status rejestracyjny

Kryzotyrib (produkt leczniczy Xalkori®) otrzymał w dniu 23 października 2012 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. [146]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku, kryzotyrib jest obecnie refundowany w Polsce w terapii 2 i kolejnych linii zaawansowanego raka płuca z rearanżacją genu ALK. [92]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 29.
Preparaty alektynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [44]

Preparat	Wytwórca
Xalkori	Pfizer Limited

pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. [147]

Większość wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, aby pacjenci z obecnością rearanżacji genu ALK stosowali w I linii zaawansowanego NDRP leczenie z zastosowaniem terapii celowanej molekularnie na ALK. W starszych wytycznych jako opcja z wyboru wskazywany był CRZ, natomiast najnowsze wytyczne (NCCN 2017) zalecają w pierwszej kolejności podanie alekty nibu, jako opcji najskuteczniejszej w oparciu o badania kliniczne ALEX i J-ALEX. W przypadku braku dostępu do ww. terapii stosuje się chemioterapię standardową opartą o związki platyny, opcjonalnie w skojarzeniu z bewacyzumabem. W Polsce aktualnie w populacji docelowej refundowana jest jedynie standardowa chemioterapia skojarzona, zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) skojarzony z lekiem III generacji (P-CTH). W warunkach polskich schemat P-CTH może być realizowany z wykorzystaniem pochodnej platyny oraz jednego z leków III generacji tj. PMX, GEM, DOC, PAX lub WIN. Dostępne dane kliniczne wskazują, że spośród nich PMX jest opcją równie skuteczną, a być może nawet skuteczniejszą od pozostałych, przy czym zarezerwowany jest wyłącznie dla pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym. Wobec powyższego można uznać, że w populacji docelowej opcją preferowaną i najczęściej wybieraną w I linii leczenia uogólnionego jest PMX. Potwierdzają to również opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazali, że schemat PMX + P stosuje od 40% do nawet 100% pacjentów w ramach leczenia I linii NDRP ALK+ (zgodnie z AWA dla Xalkori). [11] W związku z powyższym podstawowym komparatorem dla ALC powinna być chemioterapia złożona z pemetreksedu i pochodnej platyny.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w populacji pacjentów z NDRP ALK+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie celowane z wykorzystaniem ALC lub CRZ. Wobec powyższego naturalnym komparatorem dla ALC jest CRZ, w Polsce obecnie nierefundowany, a zatem nie stanowiący istniejącej praktyki klinicznej. W lipcu 2017 roku Prezes AOTMiT wydał wprawdzie negatywną rekomendację odnośnie do finansowania terapii kryzoty nibem dla pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo NDRP ALK+. [107] Rekomendacja ta stanowi wprawdzie przesłankę sugerującą negatywne podejście płatnika publicznego odnośnie refundacji CRZ, aczkolwiek nie przesądza ostatecznie o decyzji refundacyjnej. Wobec powyższego zasadnym wydaje się również porównanie ALC z CRZ. Pozostałe wspomniane terapie nie stanowią komparatora dla alekty nibu z powodu braku refundacji w Polsce (certynib, bewacyzumab; Tabela 30).

Tabela 30.
Uzasadnienie wyboru komparatorów dla alekty nibu w I linii terapii NDRP ALK+

Rodzaj terapii	Substancja	Czy komparator?	Uzasadnienie
Terapia celowana na ALK	Certynib	NIE	• Brak refundacji w Polsce
	Kryzoty nib	TAK (dodatkowy)	• Brak refundacji w I linii terapii NDRP ALK+ w Polsce – ale niedawno oceniany w Polsce przez AOTMiT (rekomendacja negatywna)
Terapia celowana na VEGF/VEGFR	Bewacyzumab	NIE	• Brak refundacji w Polsce

Rodzaj terapii	Substancja	Czy komparator?	Uzasadnienie
Chemioterapia standardowa	PMX + P	TAK (podstawowy)	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia zalecana do stosowania w ramach I linii leczenia • Często stosowany w populacji docelowej [11]

P – związki platyny

8.4. Punkty końcowe

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

8.5. Metodyka badań

- randomizowane badania kliniczne (RCT; efektywność kliniczna),
- badania obserwacyjne (efektywność rzeczywista): prospektywne, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,
- przeglądy systematyczne.

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

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

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności alektynibu w terapii I linii zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK oraz porównanie go ze wskazanymi komparatorami. Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych terapii będzie oparta o odnalezione badania, a także zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

W ramach analizy klinicznej możliwe będzie porównanie bezpośrednio ALC z komparatorem dodatkowym CRZ w oparciu o jedno badanie randomizowane ALEX. [125] Zidentyfikowano ponadto dwa badania randomizowane (PROFILE 1014 [126], PROFILE 1029 [127]), umożliwiające porównanie pośrednie ALC z PMX + P przez wspólną grupę referencyjną CRZ po przeprowadzeniu analizy homogeniczności.

9.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności alektynibu (Alecensa®) stosowanego u dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym, z zaawansowanym NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) ALK+ wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA) oraz kosztów-efektywności (*cost-effectiveness analysis*, CEA).

Model skonstruowany zostanie jako model kohortowy przy uwzględnieniu 30-letniego horyzontu czasowego (utożsamionego z horyzontem dożywoźnym) i tygodniowej długości cyklu. Model opracowany zostanie przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*, która jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych. Rozkład kohorty w modelu określony będzie na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

W analizie uwzględnione zostanie porównanie interwencji badanej (alektynib, ALC) z chemioterapią skojarzoną, złożoną z pemetreksedu i cisplatyny (PMX + P). Jako dodatkowy komparator rozważony będzie kryzotynib (CRZ) tj. lek o udowodnionej skuteczności w rozważanej populacji pacjentów, który nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z perspektywy płatnika

publicznego i świadczeniobiorcy. Koszty leczenia oszacowane zostaną na podstawie danych NFZ. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty leków, koszty podania leków i monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia po progresji na II linii terapii. Dane dotyczące jakości życia zostaną zaczerpnięte z badania ALUR oraz uzupełnione danymi odnalezionymi poprzez systematyczny przegląd literatury.

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

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

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych alektynibu (Alecensa®) w populacji docelowej.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie opracowana w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że ALC będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

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

Liczebność populacji docelowej wyznaczona zostanie poprzez kompilację odnalezionych danych epidemiologicznych oraz danych Krajowego Rejestru Nowotworów odnośnie liczby nowych przypadków zachorowań na raka płuca w Polsce.

W analizie zostaną uwzględnione następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty po progresji choroby.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości zostaną uwzględnione koszty związane z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.

W ramach analizy zostaną wyznaczone wydatki, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii alektynibem w populacji chorych uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego. Przedstawione zostaną również wydatki inkrementalne, tj. różnica w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika 2017* Kraków 2017.
2. Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. (2017) Non-small cell lung cancer - mutations, targeted and combination therapy. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 71(0):431–445.
3. Czyżykowski R, Dębska S, Habib M, Krakowska M, Kubicka J, Potemski P. (2012) Kryzotynib — nowy lek ukierunkowany molekularnie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Oncology in Clinical Practice* 8(5):193–203.
4. WHO. (2012) Cancer today. Population fact sheets: World. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=900&sex=0> (17.11.2016).
5. WHO. (2012) Cancer today. Population fact sheets: Europe. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=968&sex=0> (17.11.2016).
6. KRN. Raporty. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (3.1.2018).
7. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34) Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AWA/OT.4351.38.2016_KEYTRUDA_pembrolizumab_BIP.pdf.
8. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. (2014) Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce. Dostęp: http://www.pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf.
9. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. (2008) Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc* 83(5):584–594.
10. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S, ESMO Guidelines Committee. (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 27(suppl 5):v1–v27.
11. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_\[kryzotynib\]_29.06.2017_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_[kryzotynib]_29.06.2017_BIP.pdf).
12. Zaręba I. (2015) Koszty leczenia raka płuc. Dostęp: http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205_3_44_2015.pdf (31.5.2016).
13. Portal Statystyczny ZUS. Orzecznictwo lekarskie. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/orzecznictwo-lekarskie>.
14. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Orzeczenia lekarzy orzeczników zus o niezdolności do pracy wydane w 2016 roku. Dostęp: <http://www.zus.pl/documents/10182/39599/Orzeczenia+lekarzy+orzecznik%C3%B3w+ZUS+o+niezdolno%C5%9Bci+do+pracy+wydane+w+2016+roku.pdf/f835cb89-fdd6-4f49-94dc-bd9f8c408c9e>.
15. Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>.
16. Krawczyk P, Ramlau R, Spychalski Ł, Świerzewski R. (2015) Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport.
17. HEAL Polska. Rakotwórcze powietrze - kalkulacje HEAL dot. wpływu zanieczyszczeń powietrza na zapadalność na nowotwór płuca. Dostęp: <http://healpolska.pl/aktualnosci/rakotworcze-powietrze-kalkulacje-heal-dot-wplywu-zanieczyszczen-powietrza-na-zapadalnosc-na-nowotwor-pluca/> (7.6.2016).
18. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Veronesi G, Jaklitsch M, Luciani A, O'Brien M. (2014) Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann. Oncol.* 25(7):1270–1283.
19. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F. (2014) ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat. Rev.* 40(2):300–306.
20. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, i in. (2009) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J. Clin. Oncol.* 27(26):4247–4253.
21. Chan BA, Hughes BGM. (2015) Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 4(1):36–54.
22. Lampaki S, Lazaridis G, Zarogoulidis K, Kioumis I, Papaiwannou A, Tsiroggianni K, Karavergou A, Tsiouda T, Karavasilis V, Yarmus L, Darwiche K, Freitag L, Sakkas A, Kantzeli A, Baka S, i in. (2015) Defining the Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *J Cancer* 6(6):568–574.

23. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, Stubbs H, Law K, Lindeman N, Mark E, Janne PA, Lynch T, Johnson BE, Iafrate AJ, Chirieac LR. (2009) Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin. Cancer Res.* 15(16):5216–5223.
24. Wong DW-S, Leung EL-H, So KK-T, Tam IY-S, Sihoe AD-L, Cheng L-C, Ho K-K, Au JS-K, Chung L-P, Pik Wong M, University of Hong Kong Lung Cancer Study Group. (2009) The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 115(8):1723–1733.
25. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp: http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje_podstawowe (7.6.2016).
26. Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, Kowalski DM, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W, Smorzewska M. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej_internet2014.pdf (15.11.2016).
27. Alivia Fundacja Onkologiczna. Prosto w raka. Dostęp: <http://www.ruchspoleczny.org.pl/upload/dokumenty/prosto-w-raka.pdf>.
28. Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, Bunn PA, Barón AE, Franklin WA, Aisner DL, Varella-Garcia M, Camidge DR. (2012) Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 118(18):4502–4511.
29. Yang P, Kulig K, Boland JM, Erickson-Johnson MR, Oliveira AM, Wampfler J, Jatoi A, Deschamps C, Marks R, Fortner C, Stoddard S, Nichols F, Molina J, Aubry M-C, Tang H, i in. (2012) Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 7(1):90–97.
30. Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. (2015) Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer Metastasis Rev* 34(4):797–805.
31. Shi W, Dicker AP. (2016) CNS Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and ALK Gene Rearrangement. *JCO* 34(2):107–109.
32. Centrum Gamma Knife. Guzy przerzutowe ośrodkowego układu nerwowego. Dostęp: <http://www.gammaknife.pl/guzy-przerzutowe-osrodkowego-ukladu-nerwowego.html> (20.11.2017).
33. Płużański A. (2014) Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology* 64(4):331–335.
34. Wardak Z, Choy H. (2016) Improving Treatment Options for Brain Metastases From ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 34(34):4064–4065.
35. CHPL Alecensa (alekty nib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf.
36. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo W-L, Shen Z, Tan W, Wilner KD. (2011) CSF Concentration of the Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitor Crizotinib. *JCO* 29(15):e443–e445.
37. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, Morcos PN, Lee R-M, Garcia L, Yu L, Boissier F, Di Laurenzio L, Golding S, Sato J, Yokoyama S, i in. (2014) Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 15(10):1119–1128.
38. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych. (2014) Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. Dostęp: http://kidl.org.pl/uploads/rekomendacje/03_badania%20EGFR%20z%20okładka.pdf.
39. Roche. (2015) VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140025c.pdf (19.9.2017).
40. Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. (2008) Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkologii. Dostęp: http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (21.11.2016).
41. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
42. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf (16.1.2018).
43. ChPL Tecentriq (atezolizumab). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/anx_138659_pl.pdf (16.1.2018).
44. ChPL Alecensa (Alekty nib). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171218139446/anx_139446_pl.pdf (3.1.2018).
45. Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. (2015) Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin. Cancer Res.* 21(10):2227–2235.
46. Lockney NA, Wu AJ. (2017) Alectinib for the management of ALK-positive non-small cell lung cancer brain metastases. *J Thorac Dis* 9(2):E152–E154.

47. Wilson FH, Johannessen CM, Piccioni F, Tamayo P, Kim JW, Van Allen EM, Corsello SM, Capelletti M, Calles A, Butaney M, Sharifnia T, Gabriel SB, Mesirov JP, Hahn WC, Engelman JA, i in. (2015) A Functional Landscape of Resistance to ALK Inhibition in Lung Cancer. *Cancer Cell* 27(3):397–408.
48. Władysiuk M, Szmurło D, Wojciechowski P. (2014) Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii - analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(3):138–145.
49. YOSHINO R, IMAI H, MORI K, TAKEI K, TOMIZAWA M, KAIRA K, YOSHII A, TOMIZAWA Y, SAITO R, YAMADA M. (2014) Surrogate endpoints for overall survival in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutations of the epidermal growth factor receptor gene. *Mol Clin Oncol* 2(5):731–736.
50. Sznoł M. (2010) Reporting disease control rates or clinical benefit rates in early clinical trials of anticancer agents: useful endpoint or hype? *Curr Opin Investig Drugs* 11(12):1340–1.
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
52. BioOncology. Clinical Trial Safety Endpoints. Dostęp: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/safety-endpoints.html> (5.12.2016).
53. Institution for Family Health. Understanding Adverse Events. Dostęp: <http://icssc.org/Presentations/Aregentina%20Presentations/25%20Understanding%20Adverse%20Events.pdf> (5.12.2016).
54. National Institutes of Health, National Cancer Institute. (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. Dostęp: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (5.12.2016).
55. Nowak W, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Sałówka J, Kuliś D, Richter P. (2011) Adaptation of quality of life module EORTC QLQ-CR29 for Polish patients with rectal cancer: initial assessment of validity and reliability. *Pol Przegl Chir* 83(9):502–510.
56. Edyta Barnaś, Elżbieta Borowiec-Domka, Joanna Trawińska, Izabela Ciepela, Renata Raś, Dominika Pasierb, Joanna Skręt-Magierło, Andrzej Skręt. (2013) Jakość życia chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy w Rzeszowie. *Current Gynecologic Oncology* 11(3):183–190.
57. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
58. EORTC. EORTC QLQ-LC13 Questionnaire.
59. EQ-5D-5L Kwestionariusz Dotyczący Zdrowia wersja polska do użytku w Polsce (Polish version for Poland). Dostęp: <http://cpup.se/wp-content/uploads/2017/02/EQ-5D-5L-Polska-Poland.pdf>.
60. Clarke JM, Wang X, Ready NE. (2015) Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials—are we in a new era? *Transl Lung Cancer Res* 4(6):804–808.
61. Hotta K, Kato Y, Leigh N, Takigawa N, Gaafar RM, Kayatani H, Hirata T, Ohashi K, Kubo T, Tabata M, Tanimoto M, Kiura K. (2015) Magnitude of the Benefit of Progression-Free Survival as a Potential Surrogate Marker in Phase 3 Trials Assessing Targeted Agents in Molecularly Selected Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review. *PLOS ONE* 10(3):e0121211.
62. Berghmans T, Pasleau F, Paesmans M, Bonduelle Y, Cadranel J, Toth IC, Garcia C, Giner V, Holbrechts S, Lafitte JJ, Lecomte J, Louviaux I, Markiewicz E, Meert AP, Richez M, i in. (2012) Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer: ELCWP recommendations. *European Respiratory Journal* 39(1):9–28.
63. Cheema PK, Burkes RL. (2013) Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 20(2):e150–e160.
64. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, Tang S, Sridhara R, Keegan P, Pazdur R. (2015) Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J. Clin. Oncol.* 33(9):1008–1014.
65. Laporte S, Squifflet P, Baroux N, Fossella F, Georgoulas V, Pujol J-L, Douillard J-Y, Kudoh S, Pignon J-P, Quinaux E, Buyse M. (2013) Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. *BMJ Open* 3(3):e001802.
66. Nakashima K, Horita N, Nagai K, Manabe S, Murakami S, Ota E, Kaneko T. (2016) Progression-Free Survival, Response Rate, and Disease Control Rate as Predictors of Overall Survival in Phase III Randomized Controlled Trials Evaluating the First-Line Chemotherapy for Advanced, Locally Advanced, and Recurrent Non-Small Cell Lung Carcinoma. *J Thorac Oncol* 11(9):1574–1585.
67. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. (2015) The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 175(8):1389–1398.
68. Petrelli F, Barni S. (2013) Is overall survival still the primary endpoint in maintenance non-small cell lung cancer studies? An analysis of phase III randomised trials. *Transl Lung Cancer Res* 2(1):6–13.
69. FDA. (2015) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf> (7.12.2016).

70. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, Kordek R, Kowalski DM, Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T, Ramlau R, Rzyman W. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 82(2):133–149.
71. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S. (2017) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl_4):iv1–iv21.
72. ESMO. (2017) eUpdate – Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Dostęp: <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation> (26.9.2017).
73. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, Westeel V, Stahel R, Felip E, Peters S, Stahel R, Felip E, Peters S, Kerr K, Besse B, i in. (2015) 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 26(8):1573–1588.
74. NICE. (2017) Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. TA447. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta447> (19.9.2017).
75. NICE. (2011) Lung cancer: diagnosis and management. CG121. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121> (19.9.2017).
76. NICE. (2009) Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer. TA181. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta181> (19.9.2017).
77. NICE. (2010) Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. TA192. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta192> (19.9.2017).
78. NICE. (2012) Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer. TA258. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258> (20.9.2017).
79. NICE. (2016) Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. TA406. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406> (19.9.2017).
80. NICE. (2014) Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. TA310. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310> (19.9.2017).
81. NICE. (2016) Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. TA411. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411> (19.9.2017).
82. SIGN. (2014) Management of lung cancer (SIGN 137). Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf> (19.9.2017).
83. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leighl NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, i in. (2017) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCOJCO*.2017.74.6065.
84. NCCN. (2017) NCCN Guidelines version 2.2018. Non Small Cell Lung Cancer. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (3.1.2018).
85. NCI. (2017) Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Guidelines for Stage III-IV NSCLC Treatment. Dostęp: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#link/_4889 (25.9.2017).
86. AHS Services. (2013) Non-small cell lung cancer stage IV. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nscl-stage4.pdf> (19.9.2017).
87. AHS Services. (2012) Non-small cell lung cancer stage III. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf> (19.9.2017).
88. CCO. (2017) Treatment of Patients with Stage III (N2 or N3) Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=383180> (20.9.2017).
89. CCO. (2016) Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077> (20.9.2017).
90. CCO. (2014) Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. Dostęp: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353> (20.9.2017).
91. Tan DSW, Yom SS, Tsao MS, Pass HI, Kelly K, Peled N, Yung RC, Wistuba II, Yatabe Y, Unger M, Mack PC, Wynes MW, Mitsudomi T, Weder W, Yankelevitz D, i in. (2016) The international association for the study of lung cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Status in 2016. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 11(7):946–963.
92. MZ. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: Dodajemy link: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/12/solr-zalacznik-do-obwieszczenia-calosc-1.pdf> (22.12.2017).

93. (2017) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/45/akt.pdf (13.6.2017).
94. PBAC. (2017) July 2017 PBAC Meeting - Positive recommendations. Alecensa (alectinib). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf> (4.10.2017).
95. Castro J de, Novello S, Mazieres J, Oh I, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Marinis F de, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Chlistalla M, Smoljanovic V, i in. CNS efficacy results from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. Poster 1346P. *ESMO Congress*; 2017.
96. SMC. (2017) Alectinib hydrochloride (Alecensa®) 150mg hard capsules (No: 1257/17). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alectinib_hydrochloride_Alecensa_Non_Sub_FINAL_April_2017_for_website.pdf (4.10.2017).
97. CADTH. (2017) Alecensaro for Non-Small Cell Lung Cancer (with CNS metastases, pCODR 10092). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsclc_fn_rec.pdf (4.10.2017).
98. NICE. (2018) Alectinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID925]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10206> (3.1.2018).
99. CADTH. (2017) Alecensaro for Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (second line, pCODR 10114). Dostęp: <https://www.cadth.ca/alecensaro-locally-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-second-line-details> (4.10.2017).
100. NICE. (2016) Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer.TA422. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta422> (19.9.2017).
101. SMC. (2016) Crizotinib, 200mg and 250mg hard capsule (Xalkori®) SMC No. (1152/16). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_FINAL_June_2016_for_website.pdf (4.10.2017).
102. SMC. (2013) Resubmission. Crizotinib, 200mg and 250mg, hard capsule (Xalkori®) SMC No. (865/13). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_Resubmission_FINAL_September_2013_website.pdf (4.10.2017).
103. CADTH. (2013) Xalkori for Advanced NSCLC - Resubmission. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xalkoriresub-fn-rec.pdf> (4.10.2017).
104. CADTH. (2015) Xalkori Resubmission for First Line Advanced NSCLC (pCODR 10054). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_xalkori_1stln_nsclc_fn_rec.pdf (4.10.2017).
105. HAS. (2013) Transparency Committee Opinion 3.07.2013r. XALKORI (crizotinib,CT12648). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/xalkori_ct_12648.pdf (9.10.2017).
106. AOTMiT. (2013) Rekomendacja nr 114/2013 z dnia 9 września 2013r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotylinib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek; Xalkori, kryzotylinib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34), w ramach programu lekowego. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/REK/RP_114_2013_Xalkori.pdf (4.10.2017).
107. AOTMiT. (2017) Rekomendacja nr 45/2017 z dnia 19 lipca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia Refundacją produktu leczniczego : Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek twardych, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek twardych, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotylinibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/REK/RP_Xalkori_45_2017.pdf.
108. NICE. (2016) Ceritinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. TA 395. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta395> (19.9.2017).
109. SMC. (2015) Ceritinib 150mg hard capsules (Zykadia®) SMC No. (1097/15). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ceritinib_Zykadia_FINAL_Nov_2015_for_website.pdf (4.10.2017).
110. PBAC. (2016) November 2016 PBAC Meeting - Positive Recommendations. Zykadia (ceritinib). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/positive-recommendations-2016-11.pdf> (9.10.2017).
111. HAS. (2015) Commission de la Transparence 7.10.2015r. Zykadia (ceritinib, CT14455). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14455_ZYKADIA_PIC_INS_Avis2_CT14455.pdf (9.10.2017).
112. CADTH. (2017) Zykadia for Non-Small Cell Lung Cancer (Resubmission, pCODR 10094). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ceritinib_zykadia_nsclc_resub_fn_rec.pdf (4.10.2017).
113. HAS. (2016) Commission de la Transparence. Avis 5.10.2016r. Pemetrexed Fresenius Kabi (pemetrexed, CT15586). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15586_PEMETREXED_FRESENIUS_KABI_QD_INS_Avis2_CT15586.pdf (10.10.2017).

114. HAS. (2017) Commission de la Transparence. Avis 19.07.2017r. Pemetrexed Hospira (pemetrexed, CT16226). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16226_PEMETREXED_HOSPIRA_QD_INS_Avis2_CT16226.pdf (10.10.2017).
115. HAS. (2016) Commission de la Transparence. Avis 25.05.2016r. Alimta (pemetrexed, CT14873). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/alimta_cbnpc_pic_reev_avis2modifie_ct14873.pdf (10.10.2017).
116. SMC. (2010) Pemetrexed 100mg, 500mg, powder for concentrate for solution for infusion (Alimta) No. (531/09). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_Alimta_2nd_Resubmission_FINAL_January_2010_for_website.pdf (10.10.2017).
117. SMC. (2008) Pemetrexed 500mg vial of powder for solution for intravenous infusion (Alimta®) No.(342/07). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed__Alimta__2nd_Resubmission_FINAL_August_2008.doc_f_or_website.pdf (10.10.2017).
118. NICE. (2007) Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. TA124. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta124> (19.9.2017).
119. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg; Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pemetrexedem (ICD-10 C 34.0). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/190/REK/RP_227_2014_Alimta.pdf (10.10.2017).
120. PBAC. (2016) March 2016 PBAC Meeting - Positive Recommendations. Alimta (pemetrexed). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-03/positive-recommendations-2016-03.pdf> (10.10.2017).
121. PBAC. (2017) March 2017 PBAC Meeting - Positive Recommendations. Xalkori (crizotinib). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-03/positive-recommendations-2017-03.pdf> (9.10.2017).
122. PBAC. (2014) November 2014 PBAC Meeting - Positive Recommendations. Xalkori (crizotinib). Dostęp: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-11/positive-recommendations.docx (9.10.2017).
123. NICE. (2018) Ceritinib for untreated anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer [ID1117]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10145> (3.1.2018).
124. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
125. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, i in. (2017) Alektynib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 377(9):829–838.
126. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F. (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 371(23):2167–2177.
127. NCT01639001_A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639001> (11.10.2017).
128. Xiao H-Q, Tian R-H, Zhang Z-H, Du K-Q, Ni Y-M. (2016) Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 9:1471–1476.
129. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. (2015) A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 70(4):359–367.
130. Pérez-Moreno MA, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ. (2014) Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. *Int J Clin Pharm* 36(3):476–487.
131. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. (2012) Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 7(5.):
132. European Commission. (2017) Community register of medicinal products for human use - Alecensa. Dostęp: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1169.htm> (3.1.2018).
133. ChPL Cisplatinum Accord (Cisplatyna). Dostęp: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23986> (11.10.2017).

134. ChPL Cisplatin Teva (Cisplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21427> (11.10.2017).
135. ChPL Cisplatin-Ebewe (Cisplatyna) 1mg/ml. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19540> (11.10.2017).
136. ChPL Cisplatin-Ebewe (Cisplatyna) 0,5mg/ml. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459> (11.10.2017).
137. ChPL Cisplatin Kabi (Cisplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33093> (11.10.2017).
138. ChPL Carboplatin Kabi (Karboplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28259> (11.10.2017).
139. ChPL Carboplatin Pfizer (Karboplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=639> (11.10.2017).
140. ChPL Carboplatin-Ebewe (Karboplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9027> (11.10.2017).
141. ChPL Carboplatin Accord (Karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf.
142. ChPL Carboplatin Actavis (Karboplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22881> (11.10.2017).
143. ChPL Alimta (Pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf (11.10.2017).
144. ChPL Pemetrexed Actavis (pemetrexed). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32960> (8.11.2017).
145. ChPL Pemetrexed Generics (pemetrexed). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36666> (8.11.2017).
146. ChPL Xalkori (Crizotinib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf (11.10.2017).
147. AOTMiT. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (22.11.2017).
148. AOTMiT. Zlecenie 150/2017 ZLC. Xalkori, crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze EAN 5909991004507; Xalkori, crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze EAN 5909991004484, w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5185-150-2017-zlc> (28.11.2017).
149. EORTC. EORTC QLQ-LC13 wersja angielska. Dostęp: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen_lc13_english.pdf.
150. NICE. (2017) Alelectinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). TA438. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta438> (19.9.2017).

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Tabele

Tabela 1.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN, IARC) [4].	9
Tabela 2.	Zachorowalność oraz liczba zgonów z powodu raka płuca wśród polskich pacjentów w 2015 roku (KRN) [6]	11
Tabela 3.	Wskaźniki epidemiologiczne dla NDRP z ALK+	13
Tabela 4.	Objawy raka płuca [25]	16
Tabela 5.	Skala ECOG/WHO-Zubroda oceniająca stan sprawności pacjenta onkologicznego [26]	20
Tabela 6.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [26]	21
Tabela 7.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [26]	22
Tabela 8.	Mechanizmy oporności na leki ukierunkowane na ALK+ [45]	24
Tabela 9.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [51]	25
Tabela 10.	Charakterystyka opracowań wtórnych oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) oraz OS w badaniach dla NDRP	28
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu I linii NDRP	30
Tabela 12.	Wykaz skrótów stosowanych w rozdziale z omówieniem wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany/przerzutowy NDRP w ≥II linii leczenia	31
Tabela 13.	Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej stosowanych w tabeli ze szczegółowymi wytycznymi praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany/przerzutowy NDRP w I linii leczenia (Tabela 4.) [10, 72, 82–85]	33
Tabela 14.	Szczegółowe zalecenia wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany/przerzutowy NDRP w I linii leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP ALK+	34
Tabela 15.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10 C34) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku [92]	39
Tabela 16.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka płuca	42
Tabela 17.	Charakterystyka przeglądów systematycznych oceniających skuteczność dwulekowej chemioterapii zawierającej związki platyny oraz PMX/WIN/GEM/PAC/DOC w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z NDRP	45
Tabela 18.	Wyniki porównania skuteczności PMX + P z innymi dwulekowymi schematami P-CTH w I linii leczenia pacjentów z NDRP na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych	46
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem alektynibu	48
Tabela 20.	Preparaty alektynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [44]	48
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [133–137]	52
Tabela 22.	Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [93]	53
Tabela 23.	Obliczanie dawki karboplatyny wg wzoru Calverta [138–142]	55
Tabela 24.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [138–142]	57
Tabela 25.	Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [93]	57
Tabela 26.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w I linii terapii skojarzonej z cisplatyną oraz w monoterapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B ₁₂) [143]	60
Tabela 27.	Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce [93, 144, 145]	60
Tabela 28.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kryzotynibu	63
Tabela 29.	Preparaty alektynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [44]	63
Tabela 30.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla alektynibu w I linii terapii NDRP ALK+	65
Tabela 31.	Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka płuca	84

Wykresy

Wykres 1.	Wskaźniki zachorowań na raka płuca w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [5].....	10
Wykres 2.	Wskaźniki zgonów na raka płuca w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [5].....	10
Wykres 3.	Wskaźniki zachorowalności* na raka płuca w Polsce w latach 1999–2015 [6].....	11
Wykres 4.	Wskaźniki umieralności* na raka płuca w Polsce w latach 1999–2015 [6].....	12
Wykres 5.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [7].....	12
Wykres 6.	Chorobowość jednoroczna oraz 3- i 5-letnia na raka płuca w Polsce w 2012 roku (WHO) [8].....	13
Wykres 7.	Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2013–2016 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca [13].....	14
Wykres 8.	Zaświadczenia lekarskie wydane w latach 2013–2017* dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (dane ZUS) [15].....	15
Wykres 9.	Liczba dni absencji chorobowej spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca [15].....	15
Wykres 10.	Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [1].....	17
Wykres 11.	Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem NDRP ze stwierdzoną rearanżacją genu ALK [11].....	18

Rysunki

Rysunek 1.	Typy histologiczne NDRP i częstość ich występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca [1].....	8
Rysunek 2.	Mechanizm przenikania ALC przez barierę krew-mózg (opracowanie własne na podstawie [30]).....	19
Rysunek 3.	Mechanizm działania inhibitorów ALK (opracowanie własne na podstawie [45, 47]).....	24
Rysunek 4.	Schemat leczenia I linii pacjentów z zaawansowanym NDRP, uwzględniający przeprowadzenie badań molekularnych.....	32

ANEKS A. KWESTIONARIUSZE SŁUŻĄCE DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW

A.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EORTC QLQ-LC13 i EQ-5D

Kwestionariusz	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	EQ-5D
Typ skali	Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (3 domeny)	Pomiar nasilenia objawów specyficznych dla raka płuca	Ogólny pomiar stanu zdrowia (5 domen) i VAS
Domeny	<p>Skala czynnościowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne, ogólna jakość życia, <p>Skala objawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmęczenie, nudności/wymioty, ból, <p>Skala ogólnej jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> duszność, zaburzenia snu, utrata apetytu, zaparcie, wpływ na finanse 	Pytania dotyczące konkretnych objawów raka płuca	<ul style="list-style-type: none"> poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, niepokój/przygnębienie <p>Skala VAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> codzienne zdrowie
Punktacja i interpretacja	<p>W większości pytań: pytania (1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Liekerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7)</p> <p>Wyniki w zakresie 0–126 pkt</p> <p>Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia</p>	<p>Zakres punktowy 0–100 pkt (4-stopniowa skala Liekerta)</p> <p>Wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia, lepszą jakość życia i lepsze funkcjonowanie oraz większe nasilenie objawów</p>	<p>Pięć domen z punktacją po 1 pkt i skala VAS z punktacją w zakresie 0–100 pkt</p> <p>Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia</p>

Opracowane na podstawie Leppert 2014 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 [57, 58]

A.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-30 [57]

Pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4

Pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w koncentrowaniu się na takich zajęciach jak czytanie gazety czy oglądanie telewizji?	1	2	3	4
21. Czy czuła Pan/i napięcie?	1	2	3	4
22. Czy martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czy czuł/a się Pan/i rozdrażnienie?	1	2	3	4
24. Czy odczuwał/a Pan/i depresję?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i problemy z zapamiętywaniem?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócało Pana/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i stan zdrowia lub leczenie przeszkadzało w Pana/i na życiu towarzyskim?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i stan fizyczny lub leczenie powodowało problemy finansowe?	1	2	3	4

Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 go 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonały
--------------	---	---	---	---	---	-------------

30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonała
--------------	---	---	---	---	---	-------------

A.3. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 [149]

Pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
W ostatnim tygodniu:				
31. Jak często Pan/i kaszlał/a?	1	2	3	4
32. Czy kaszlał/a Pan/i krwią?	1	2	3	4
33. Czy brakowało Panu/i oddechu podczas odpoczynku?	1	2	3	4
34. Czy brakowało Panu/i oddechu podczas chodzenia?	1	2	3	4
35. Czy brakowało Panu/i oddechu podczas wchodzenia po schodach?	1	2	3	4
36. Czy odczuwał/a Pan/i ból gardła?	1	2	3	4
37. Czy miewał/a Pan/i problem z przełykaniem?	1	2	3	4
38. Czy miewał/a Pan/i mrowienie rąk?	1	2	3	4
39. Czy wypadaly Panu/i włosy?	1	2	3	4
40. Czy miewał/a Pan/i ból w klatce piersiowej?	1	2	3	4
41. Czy miewał/a Pan/i ból ramienia lub barku?	1	2	3	4
42. Czy miewał/a Pan/i ból innej części ciała?	1	2	3	4

43. Czy stosował Pan/i jakiegokolwiek leki przeciwbólowe?

1 NIE	2 TAK
-------	-------

Jeśli TAK to jak bardzo pomogły?

1 WCAŁE	2 NIEWIELE	3 CZĘŚCIOWO	4 BARDZO
---------	------------	-------------	----------

A.4. Kwestionariusz EQ-5D [59]

8. Pierwsza część kwestionariusza:

PORUSZANIE SIĘ

Nie mam żadnych problemów z chodzeniem

Mam niewielkie problemy z chodzeniem

Mam umiarkowane problemy z chodzeniem

Mam poważne problemy z chodzeniem

Nie jestem w stanie chodzić

SAMOOBSŁUGA

Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się

Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się

Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się

Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się

Nie mogę sam/a się umyć ani ubrać

ZWYKŁE CZYNNOŚCI

Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam niewielkie problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności

BÓL/DYSKOMFORT

Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu

Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort

Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort

Odczuwam silny ból lub dyskomfort

Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort

NIEPOKÓJ/PRZYGNĘBIENIE

Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a

Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a

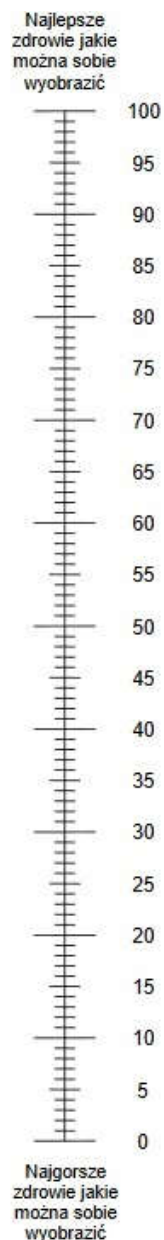
Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a

Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a

9. Druga część kwestionariusza:

- Chcielibyśmy wiedzieć jak dobre lub jak złe jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Ta skala jest ponumerowana od 0 do 100.
- 100 oznacza najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić. 0 oznacza najgorsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić.
- Proszę zaznaczyć krzyżykiem (X) miejsce na skali, które pokazuje jakie jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Teraz liczbę, którą zaznaczył/a Pan/i na skali proszę wpisać w okienko poniżej.

PANA/PANI ZDROWIE DZISIAJ =



Źródło grafiki. [59]

ANEKS B. REKOMENDACJE AGENCJI HTA

Tabela 31. Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka płuca

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Typ rekomendacji (P, N)	Opis rekomendacji	Ref.
Alektynib			
AOTMiT (x)	x	Brak rekomendacji	x
NICE (x)	W toku	W toku: ALC w I linii dla pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ (oczekiwana data publikacji: 15 sierpnia 2018 roku)	[98]
NICE (2017)	x	Przerwana ocena/brak rekomendacji: ALC w II linii dla uprzednio leczonych CRZ pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ (wycofanie wniosku przez producenta leku, brak analizy efektywności kosztowej dla wnioskowanej populacji z uwagi na ograniczone dowody naukowe)	[150]
SMC (2017)	N	Negatywna rekomendacja: Monoterapia ALC dla uprzednio leczonych CRZ (>I linia) pacjentów z NDRP ALK+. Rekomendacja negatywna z powodu braku złożenia wniosku o ocenę leku.	[96]
CADTH (x)	W toku	W toku: ALC w II linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+ z progresją lub brakiem tolerancji na terapię CRZ (brak informacji o oczekiwanej dacie publikacji)	[99]
CADTH (2017)	N	Negatywna rekomendacja: ALC w I i II linii, dla uprzednio leczonych CRZ pacjentów lub nietolerujących CRZ, rekomendacja dotycząca pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+ z obecnymi przerzutami do OUN	[97]
PBAC (2017)	P	Pozytywna rekomendacja: ALC w II linii, dla uprzednio leczonych pacjentów, rekomendacja dotycząca pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+ (warunek finansowy)	[94]
HAS (x)	x	Brak rekomendacji	x
Kryzotynib			
AOTMiT (2013, 2017)	N	Negatywna rekomendacja: CRZ w terapii pacjentów z NDRP ALK+	[106, 107]
NICE (2016)	P	Pozytywna rekomendacja: CRZ w terapii uprzednio nieleczonych pacjentów (I linia) z NDRP ALK+ (warunek finansowy)	[79]
NICE (2016)	P	Pozytywna rekomendacja: CRZ w terapii uprzednio leczonych pacjentów (>I linia) z NDRP ALK+ (warunek finansowy)	[100]
SMC (2016)	P	Pozytywna rekomendacja: CRZ w terapii uprzednio nieleczonych pacjentów (I linia) z NDRP ALK+ (warunek finansowy)	[101]
SMC (2013)	P	Pozytywna rekomendacja: CRZ w terapii uprzednio leczonych pacjentów (>I linia) z NDRP ALK+ (warunek finansowy)	[102]
CADTH (2013)	P	Pozytywna rekomendacja: CRZ w terapii uprzednio leczonych pacjentów (II linia) z NDRP ALK+ lub przerzutowym NDRP (warunek finansowy)	[103]
CADTH (2015)	P	Pozytywna rekomendacja: CRZ w terapii uprzednio nieleczonych pacjentów (I linia) z NDRP ALK+ lub przerzutowym NDRP (warunek finansowy)	[104]
PBAC (2014, 2015)	P	Pozytywna rekomendacja: CRZ w terapii pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+(warunek finansowy)	[121, 122]
HAS (2013)	P	Pozytywna rekomendacja: CRZ w terapii uprzednio leczonych pacjentów (II linia) z NDRP ALK+	[105]

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Typ rekomendacji (P, N)	Opis rekomendacji	Ref.
Cerytynib			
AOTMiT (x)	x	Brak rekomendacji	x
NICE (2018)	W toku	W toku: CER w terapii uprzednio nieleczonych pacjentów (I linia) z NDRP ALK+ (oczekiwana data publikacji: 24 stycznia 2018 roku)	[123]
NICE (2016)	P	Pozytywna rekomendacja: CER w II linii, dla uprzednio leczonych CRZ pacjentów, rekomendacja dotycząca pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ (warunek finansowy)	[108]
SMC (2015)	P	Pozytywna rekomendacja: CER w II linii, dla uprzednio leczonych CRZ pacjentów, rekomendacja dotycząca pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ (warunek finansowy)	[109]
CADTH (2017)	P	Pozytywna rekomendacja: CER w II linii, dla uprzednio leczonych CRZ pacjentów lub nietolerujących CRZ, rekomendacja dotycząca pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+ (warunek finansowy)	[112]
PBAC (2016)	P	Pozytywna rekomendacja: CER w terapii uprzednio leczonych pacjentów (>I linia) z NDRP ALK+	[110]
HAS (2015)	P	Pozytywna rekomendacja: CER w terapii uprzednio leczonych pacjentów (III linia) z zaawansowanym NDRP ALK+	[111]
Pemetreksed			
AOTMiT (2014)	N	Negatywna rekomendacja: PMX w leczeniu NDRP (I i II linia terapii) w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C34.0)”	[119]
NICE (2009)	P	Pozytywna rekomendacja: PMX w skojarzeniu z CIS w I linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii gruczolakoraka lub raka wielkomórkowego	[76]
NICE (2007)	N	Negatywna rekomendacja: PMX w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	[118]
SMC (2010)	P	Pozytywna rekomendacja: PMX w skojarzeniu z CIS w I linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (histologia gruczolakoraka lub raka wielkomórkowego)	[116]
SMC (2008)	N	Negatywna rekomendacja: PMX w monoterapii II linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (dla pacjentów w dobrym stanie sprawności, którzy w przeciwnym razie kwalifikują się do leczenia DOC)	[117]
CADTH (x)	x	Brak rekomendacji	x
PBAC (2016)	P	Pozytywna rekomendacja: PMX w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	[120]
HAS (2016, 2017)	P	<p>Pozytywna rekomendacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> PMX w skojarzeniu z CIS w I linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, PMX w monoterapii II linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa; 	[113–115]

ALK – alekty nib; ALK+ – obecna rearanżacja/translokacja genu ALK; BEV – bewacyzumab; CIS – cisplatyna; CER – cerytynib; CRB – karboplatyna; CRZ – kryzotynib; DOC – docetaksel; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); ERL – erlotynib; GEM – gemcytabina; IPI – ipilimumab; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; OUN – ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system*); P-CTH – chemioterapia oparta o związki platyny (CIS/CRB w skojarzeniu z innym lekiem); PAC – paklitaksel; PEMBR – pembrolizumab; PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death receptor 1*); PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death protein 1 ligand*); PMX – pemetreksed; NIVO – niwolumab;