



**TAGRISSO® (OZYMERTYNIB)**  
**W MONOTERAPII, W LECZENIU PIERWSZEJ LINII DOROSŁYCH**  
**PACJENTÓW CHORYCH NA MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO**  
**LUB UOGÓLNIONEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA**  
**PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ AKTYWUJĄCEJ MUTACJI EGFR**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, listopad-grudzień 2018

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	14
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA .....	16
2.3. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA.....	18
2.4. ROKOWANIE W RAKU PŁUCA .....	27
2.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	29
2.6. METODY LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA.....	41
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	51
2.8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA .....	57
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	59
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	66
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	66
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	72
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W I LINII LECZENIA U CHORYCH Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA, Z MUTACJĄ W GENIE <i>EGFR</i> .....	73
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI .....	73
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	76
7. BIBLIOGRAFIA .....	82
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW .....	88
9. ANEKS .....	90
9.1. SZCZEGÓŁOWA KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA .....	90
9.2. SKALE SŁUŻĄCE DO OCENY STANU SPRAWNOŚCI PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ .....	91
9.3. NAJNOWSZA KLASYFIKACJA TNM W NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA .....	91
9.4. ZACHOROWANIA NA NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA NA ŚWIECIE .....	93
9.5. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W STOPNIU ZAAWANSOWANIA I-III A .....	94
9.6. KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE RECIST 1.1. ....	95
9.7. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	97
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	107

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADC</b>	ang. <i>Adenocarcinoma</i> ; Gruźlakorak
<b>ALK</b>	ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> ; Kinaza anaplastycznego chłoniaka
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASR</b>	Współczynnik ryzyka standaryzowany względem wieku
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>DRP</b>	Drobnokomórkowy rak płuca
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>ECOG</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EGFR</b>	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EGFR</b>	ang. <i>Epidermal growth factor receptor gene</i> ; Gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EGFR-TKI</b>	ang. <i>Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>G-Ba</b>	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Gy</b>	Grej; jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>IHC</b>	Immunohistochemia
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MR</b>	Rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>NIHR</b>	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>NOS</b>	ang. <i>Not otherwise specified</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuca bez ustalonego podtypu
<b>OS</b>	ang. <i>Overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PD-1</b>	ang. <i>Programmed death receptor-1</i> ; Receptor zaprogramowanej śmierci-1
<b>PDL-1</b>	ang. <i>Programmed death receptor-1 ligand</i> ; Ligand receptora zaprogramowanej śmierci-1
<b>PET</b>	ang. <i>Positron emission tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna
<b>PET-TK</b>	ang. <i>Positron emission tomography - computed tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografia komputerową
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
<b>PICO</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PR</b>	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QL-L13</b>	ang. <i>Life Lung-specific Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny objawów lub problemów w zakresie funkcjonowania układu oddechowego
<b>QLQ-C30</b>	ang. <i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia pod względem funkcjonowania fizycznego, społecznego, emocjonalnego, poznawczego, pełnienia ról społecznych.
<b>QoL</b>	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
<b>RK</b>	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>RR</b>	ang. <i>Response rate</i> ; Odpowiedź na leczenie
<b>RSS</b>	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Propozycja podziału ryzyka
<b>RTG</b>	Badanie rentgenograficzne
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
<b>SEER</b>	ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
<b>SCC</b>	ang. <i>Squamous cell carcinoma</i> ; Rak płaskonabłonkowy
<b>SD</b>	ang. <i>Stable disease</i> ; Stabilizacja choroby
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>T790M</b>	Mutacja w genie <i>EGFR</i> , warunkująca oporność na standardowe EGFR-TKI
<b>Technologia (interwencja) wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
<b>TNM</b>	ang. <i>Tumor, nodus, metastases</i> ; Klasyfikacja do oceny stopnia zaawansowania nowotworu z uwzględnieniem parametrów związanych z guzem, zajęciem węzłów chłonnych i obecnością przerzutów

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TKI</b>	ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej
<b>WBRT</b>	ang. <i>Whole-brain radiation therapy</i> ; Napromieniowanie całego mózgu
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii, u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z obecnością aktywującej mutacji genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*; ang. *epidermal growth factor receptor*), przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę Programu lekowego [1].

### SCHEMAT PICO

Schemat PICO określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

**(P) populację docelową**, którą stanowią dorośli pacjenci chorzy na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* (chorzy wcześniej niepoddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu);

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w monoterapii, w ramach pierwszej linii leczenia;

**(C) komparator**, który stanowi podanie erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu w monoterapii, w ramach pierwszej linii leczenia;

**(O) wyniki zdrowotne** z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyścielających drogi oddechowe [3], [4]. Podstawowymi typami histologicznymi raka płuca są: drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowiący około 15% nowotworów złośliwych płuca oraz niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) rozpoznawany u 85% osób z nowotworem złośliwym płuca. W obrębie NDRP wyróżnia się raka płaskonabłonkowego, gruczołowego, wielkokomórkowego oraz raka bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*).

W komórkach raka płuca występują liczne zaburzenia molekularne. Ważny element w patogenezie raka płuca stanowią mutacje genu *EGFR*, które występują u 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej z nowotworem złośliwym płuca [4], [8]. W populacji polskiej mutacje w genie *EGFR* stwierdza się u 7,5-8,5% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy [128].

**Wczesne rozpoznanie i leczenie raka płuca stanowi wciąż poważny problem w onkologii. Przebieg kliniczny raka płuca jest bardzo podstępny; choroba niekiedy bardzo długo rozwija się bezobjawowo, a pierwsze niepokojące oznaki są często związane z zaawansowaniem choroby i wystąpieniem odległych przerzutów do innych narządów.**

Chorzy na raka płuca doświadczają wielu problemów, wpływających negatywnie na komfort życia, wynikających zarówno z przebiegu choroby jak i będących konsekwencją stosowanego leczenia [25]. **Czynnikami znacznie pogarszającymi jakość życia i rokowanie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca są progresja choroby po zastosowaniu I linii leczenia, jak również wystąpienie przerzutów, w szczególności do ośrodkowego układu nerwowego.**

**Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do częstości występowania u kobiet w Polsce.** Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2015 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów, (KRN) stanowiły 17,7% i 9,2% przypadków nowotworów złośliwych zdiagnozowanych odpowiednio u mężczyzn i kobiet [20]. W 2015 roku odnotowano łącznie 21 963 przypadków zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34)

a liczba zgonów z ich powodu wyniosła 23 713 [20]. **Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Polsce szacowana była na 18 669 przy założeniu, że ten typ nowotworu stanowił 85% wszystkich przypadków raka płuca [4], [7].**

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów, a wskaźniki 5-letnich przeżyć są bardzo niskie i wynoszą około 10% [7]. W przypadku guzów nieoperacyjnych szansa 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 3% [7]. W ponad połowie przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, nowotwór jest diagnozowany w stopniu zaawansowania IIIB-IV [21]. U pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB szansa na 5-letnie przeżycie wynosi około 10%, natomiast u chorych z rozсіяną chorobą (stopień IV) 2-letnie przeżycia należą do rzadkości [7]. **W przypadku pacjentów z NDRP oraz mutacją aktywującą w genie *EGFR*, pomimo zastosowanego leczenia EGFR-TKI, rokowanie jest wciąż niekorzystne i 5-letnie przeżycia wynoszą zaledwie około 15% [90].**

W ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce pacjenci we wnioskowanej populacji leczenia są inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI) pierwszej generacji - erlotynibem, gefitynibem czy EGFR-TKI drugiej generacji – afatynibem, w ramach programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ): B6 oraz B63 [21], [28]. Po niepowodzeniu leczenia I linii z zastosowaniem erlotynibu, gefitynibu czy afatynibu, chorzy, w przypadku potwierdzenia nabycia mutacji T790M, warunkującej oporność na EGFR-TKI, mają możliwość rozpoczęcia w II linii leczenia terapii ozymertynibem (od listopada 2017 roku), a w przypadku braku mutacji T790M – konwencjonalnej chemioterapii opartej na związkach platyny.

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów, wytyczne praktyki klinicznej [3], [9], [30], [31], [33], [35], [104], [105] zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych/schematów leczenia w Polsce, **jako odpowiednie komparatory dla ozymertynibu stosowanego w I linii leczenia u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji aktywującej genu *EGFR* wybrano następujące EGFR-TKI: erlotynib, gefitynib oraz afatynib.** W przypadku stwierdzenia u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca mutacji EGFR zastosowanie innego leczenia niż EGFR-TKI jest uważane za błąd w sztuce lekarskiej.

Stosowane obecnie EGFR-TKI tj. erlotynib, gefitynib i afatynib (dalej „Standardowe EGFR-TKI”), w porównaniu do chemioterapii, wykazały korzystny wpływ na przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), tym niemniej nie wykazano dla tych leków statystycznie istotnego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) [93]-[96]. U większości pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*, w ciągu średnio 9-12 miesięcy, rozwija się oporność (najczęściej w postaci mutacji T790M) na Standardowe EGFR-TKI stosowane w ramach I linii leczenia, co stanowi poważny problem kliniczny, ponieważ wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i istotnym obniżeniem jakości życia chorych [9]. Ponadto, w czasie terapii Standardowymi EGFR-TKI notowane są działania niepożądane - najczęściej zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej lub dotyczące żołądka i jelit [42], [43], [44].

Z uwagi na niekorzystne rokowanie istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowoczesnej terapii ukierunkowanej w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *EGFR*, która w porównaniu do obecnie stosowanych Standardowych EGFR-TKI znacznie wydłużałaby okres wolny od progresji choroby, zapewniała długoterminowe przeżycie (w tym również u chorych z przerzutami do Centralnego Układu Nerwowego), poprawiała jakość życia a jednocześnie charakteryzowałaby się dobrym profilem bezpieczeństwa. Lepiej tolerowana terapia celowana, w porównaniu ze Standardowymi EGFR-TKI 1. i 2. generacji może również ograniczyć ilość hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych oraz obniżyć koszty ich leczenia.

Poszerzenie wiedzy na temat mutacji leżących u podstaw niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) pozwoliło na rozwój i udoskonalanie terapii celowanych, ukierunkowanych na specyficzne zaburzenia genetyczne. Ozymertynib jest nieodwracalnym

inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptors*, EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) lub mutacją T790M warunkującą oporność na EGFR-TKI [2], [45]. W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia aktywujących mutacji w genie kodującym EGFR [2]. **Ozymertynib ze względu na unikalny, podwójny mechanizm działania zaliczany jest do EGFR-TKI trzeciej generacji; w przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej (erlotynibu, gefitynibu) i drugiej generacji (afatynibu) nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym EGFR, ale nie z prawidłowym (dzikim) wariantem EGFR, co wpływa na lepszy profil bezpieczeństwa terapii [45]. W badaniach przedklinicznych wykazano, że w porównaniu ze Standardowymi EGFR-TKI 1. i 2 generacji, ozymertynib w większym stopniu przenika przez barierę krew-mózg, co może być szczególnie użyteczne w terapii niezwykle trudnych do leczenia przerzutów NDRP do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [37].**

Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w lutym 2016 roku, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR [2]. W czerwcu 2018 roku, z uwagi na pozytywne wyniki badania o akronimie FLAURA, wskazanie rejestracyjne zostało rozszerzone o leczenie I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* [2], [46].

Wyniki badania FLAURA wskazują, że ozymertynib w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI (erlotynibu/gefitynibu) istotnie statystycznie [2], [100]:

- redukuje o 54% ryzyko progresji lub zgonu (HR=0,46; 95% CI: 0,37; 0,57; p<0,001; NNT=4);
- wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu o 8,7 miesiąca (mediana 18,9 miesiąca; 95% CI: 15,2; 21,4 vs 10,2 miesiąca; 95% CI: 9,6; 11,1; p<0,001);
- redukuje o 60% ryzyko progresji w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN (6% vs 15%; RR=0,40; 95% CI: 0,23; 0,68; p<0,05; NNT=12);
- redukuje o 53% ryzyko progresji lub zgonu w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN (HR=0,47; 95% CI: 0,30; 0,74; p<0,001; NNT=4),
- zwiększa o 17% prawdopodobieństwo przeżycia w 18. miesiącu trwania badania (83%, 95% CI: 78; 87 vs 71%, 95% CI: 65; 76 RB=1,17; 95% CI: 1,07; 1,29; p<0,05; NNT=9),.
- istotnie klinicznie wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz redukuje ryzyko zgonu o 37% (HR=0,63; 95% CI: 0,45; 0,88; p=0,007). Należy podkreślić, że dane z zakresu przeżycia całkowitego nie są ostateczne [dojrzałość danych wynosi 25%], a raportowana różnica nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej [p=0,0015].

**O wysokim prawdopodobieństwie wykazania statystycznie istotnego wpływu ozymertynibu na przeżycie całkowite względem komparatorów świadczy również** [redacted]

- blisko 3-krotnie zwiększa szansę osiągnięcia kontroli choroby, definiowaną jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby trwającej  $\geq 6$  tygodni (97% vs 92%; OR=2,78; 95% CI: 1,25; 6,78; RB=1,06; 95% CI: 1,01; 1,10; p<0,05; NNT=20),
- wydłuża medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie o 8,7 miesiąca (17,2 vs 8,5 miesiąca) oraz redukuje ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie o 48% (HR=0,52; 95% CI: 0,43; 0,63; p<0,05).

Należy podkreślić, że przewidywane wyniki OS dla ozymertynibu są szczególnie korzystne, biorąc pod uwagę, że w przypadku aktualnie refundowanych w Polsce w leczeniu NDRP Standardowych EGFR-TKI nie wykazano dotychczas istotnego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego [93]-[96], [126].

Ozymertynib jest dobrze tolerowany przez pacjentów - pomimo dłuższego czasu ekspozycji na lek, niższy odsetek pacjentów otrzymujących ozymertynib doświadczył zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia w porównaniu do grupy stosującej Standardowe EGFR-TKI (erlotynib/gefitynib). Terapia ozymertynibem zapewniała ponadto utrzymanie dobrej jakości życia (pod względem funkcjonowania fizycznego jak i ogólnej oceny jakości życia) przy jednocześnie istotnie dłuższym czasie trwania odpowiedzi na leczenie i dłuższej ekspozycji na leczenie w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI [2], [100].

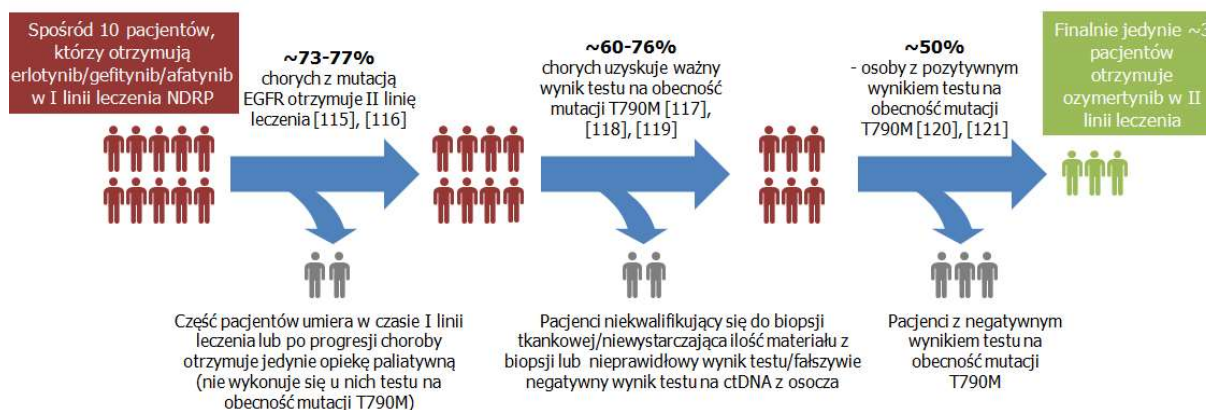
Wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych wskazują, że skuteczność Standardowych EGFR-TKI tj. erlotynibu, gefitynibu i afatynibu, w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP, z mutacjami EGFR jest taka sama [109], [110], [111], [112]. Ponadto brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności klinicznej pomiędzy afatynibem a erlotynibem czy gefitynibem w analizowanym wskazaniu podkreślono w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [113], rekomendacjach Prezesa [55] oraz Rady Przejrzystości AOTMiT [54] jak również w ocenie afatynibu przeprowadzonej przez NICE [114]. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, można przyjąć założenie, że wyniki badania FLAURA, uwzględniającego porównanie ozymertynib z erlotynibem/gefitynibem w zakresie skuteczności klinicznej są reprezentatywne także dla porównania ozymertynibu z afatynibem.

**Wszystkie najnowsze i zaktualizowane wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane w 2018 roku: American Cancer Society (ACS) [30], National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [104] oraz European Society of Medical Oncology (ESMO) [105] rekomendują stosowanie ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą *EGFR*. W opracowaniu NCCN podkreślono ponadto że spośród EGFR-TKI, ozymertynib jest preferowaną opcją w ramach terapii początkowej.**

Obecnie produkt leczniczy Tagrisso<sup>®</sup> (ozymertynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ: B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C34”, w terapii drugiej linii (po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem), w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecną mutacją T790M w genie *EGFR* [28], a więc we wskazaniu innym niż wnioskowane (leczenie pierwszej linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością aktywującej mutacji EGFR).

Objęcie refundacją ozymertynibu w ramach II linii leczenia umożliwiło zastosowanie EGFR-TKI w sekwencji (ozymertynib po progresji na Standardowych EGFR-TKI) jednak tylko nieliczna grupa chorych leczonych Standardowymi EGFR-TKI w I linii leczenia ma szansę otrzymać terapię ozymertynibem w II linii leczenia. Wynika to z faktu, że znaczna grupa pacjentów (20-30%) leczonych Standardowymi EGFR-TKI w I linii leczenia nie otrzymuje żadnej późniejszej terapii przeciwnowotworowej po progresji choroby [115], [116], a spośród tych, którzy otrzymują terapię II linii, mniej niż połowa otrzymuje ozymertynib (finalnie około 30%) [120], [121]. Ponieważ nie ma możliwości przewidzenia, u których pacjentów leczonych standardowymi EGFR-TKI rozwinię się oporność na terapię w postaci mutacji T790M i którzy chorzy przeżyją do rozpoczęcia ukierunkowanej terapii ozymertynibem w ramach II linii leczenia, **niezwykle ważne jest, aby już w ramach I linii zastosować terapię, która umożliwi osiągnięcie najlepszego efektu terapeutycznego u wszystkich pacjentów.** Biorąc pod uwagę, że dla wielu pacjentów pierwsza linia leczenia jest zarazem jedyną otrzymywaną terapią, zastosowanie w niej ozymertynibu daje większości pacjentów dostęp do możliwości poprawy przeżycia już od początkowych etapów leczenia NDRP.





**Rysunek 1. Odsetek pacjentów, kwalifikujących się do leczenia II linii ozymertynibem – finalnie około 1/3 pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI 1. i 2. generacji otrzymuje ozymertynib w ramach II linii leczenia [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121].**

Do chwili obecnej (stan na grudzień 2018 roku) ozymertynib został oceniony przez kanadyjską agencję CADTH, która wydała w listopadzie 2018 roku pozytywną opinię dotyczącą refundacji ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą EGFR, pod warunkiem poprawienia efektywności kosztowej do zadowalającego poziomu [102]. Pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych (PBAC, NICE, SMC, AWMSG, HAS) nie wydały dotychczas rekomendacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) we wnioskowanym wskazaniu.

## **1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z obecnością aktywującej mutacji genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu.

W Analizie Problemu Decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Tagrisso®, ozymertynib w formie tabletek powlekanych) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej (ozymertynibu) i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących ozymertynibu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

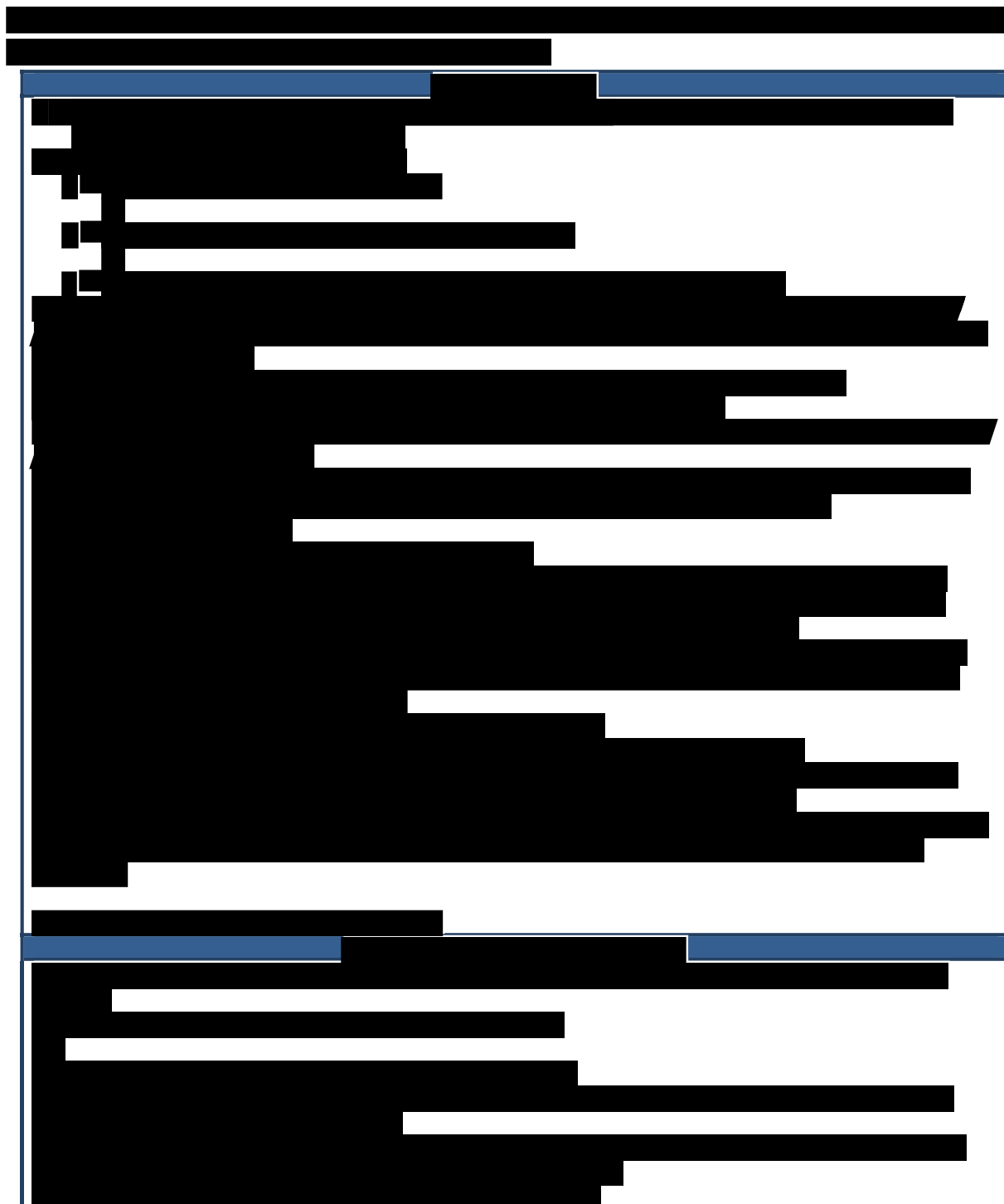
## **2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM**

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla ocenianej technologii lekowej (ozymertynib; produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanej w monoterapii w leczeniu pierwszej linii, stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z potwierdzoną mutacją



aktywującą w genie kodującym EGFR (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) [1], [2].

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [1].





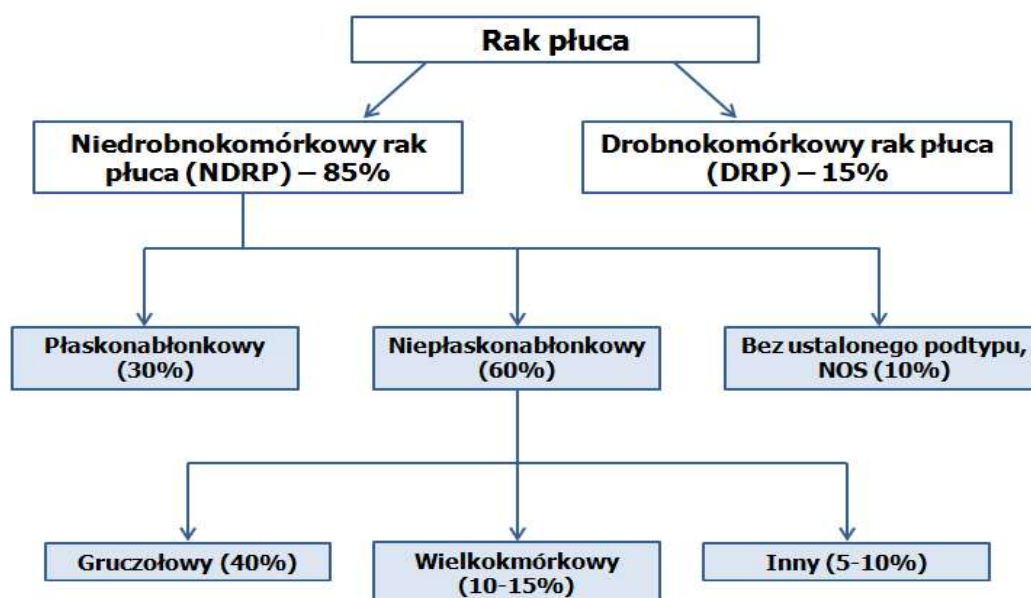
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*); RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); USG – ultrasonografia; TK - tomografia komputerowa; CTC-AE – kryteria klasyfikacji działań/zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; OUN – Ośrodkowy Układ Nerwowy.

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyściełających drogi oddechowe [3], [4]. Wyróżnia się następujące podstawowe typy histologiczne raka płuca (Rysunek 2):

- drobnokomórkowego raka płuca (DRP; ang. *small-cell lung carcinoma*; SCLC), stanowiącego około 15% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych płuca. DRP charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem klinicznym – szybkim wzrostem oraz wczesnym rozsiewem do węzłów chłonnych i odległych narządów; zachorowalność wykazuje silny związek z paleniem tytoniu;
- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung carcinoma*; NSCLC), stanowiącego około 85% wszystkich nowotworów złośliwych płuca; w obrębie którego wyróżnia się:
  - raka płaskonabłonkowego, stanowiącego około 30% przypadków – nowotwór ten lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach; silnie związany z paleniem tytoniu; jego rozwój poprzedzony jest stanami przednowotworowymi, między innymi dysplazją nabłonka oddechowego;
  - raka niepłaskonabłonkowego, stanowiącego około 60% przypadków, w obrębie którego wymienia się:

- raka gruczołowego – najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, w obwodowych częściach płuc, w mniejszym stopniu związany z paleniem tytoniu niż rak płaskonabłonkowy; stosunkowo często występuje u kobiet;
  - raka wielkokomórkowego – lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, czasem w obwodowych częściach płuc; przebieg kliniczny jest podobny do gruczolakoraka;
  - inne raki;
- raka płuca bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*) [4], [5].



Rysunek 2. Podstawowy podział histologiczny raka płuca [5].

Szczegółową klasyfikację histopatologiczną NDRP wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2015 roku [5] zaprezentowano w Aneksie, w rozdziale 9.1, Tabela 1.

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje niedrobnokomórkowego raka płuca pod kodem ICD-10 C34, obejmującym nowotwory złośliwe oskrzela i płuca [6]:

- C34.0 – oskrzela głównego;
- C34.1 – płatu górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego;
- C34.2 – płatu środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego;
- C34.3 – płatu dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego;
- C34.8 – przekraczające granice oskrzela i płuca;
- C34.9 – oskrzela lub płuca, nieokreślone.

## 2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA

Rak płuca najprawdopodobniej rozwija się z komórki macierzystej posiadającej zdolność do wielokierunkowego różnicowania się w normalnych warunkach do komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II rzędu. Pod wpływem działania substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplastji lub transformacji nowotworowej [7].

W komórkach raka płuca obserwowane są zaburzenia molekularne, w szczególności:

- mutacje genów supresorowych, odpowiedzialnych za hamowanie nadmiernej proliferacji komórek:
  - genu TP53;
  - genu RB (retinoblastomy);
  - genu p16;
- mutacje protoonkogenów – kodujących białka regulatorowe cyklu komórkowego, białka uczestniczące w procesach apoptozy czy białka pełniące w komórce inne ważne funkcje, np. tworzenie kanałów jonowych:
  - protoonkogenów z rodziny MYC - c-MYC, N-MYC, L-MYC;
  - protoonkogenów z rodziny RAS – KRAS, HRAS, NRAS;
  - rearanżacje genu kinazy anaplastycznego chłoniaka (ALK; ang. *anaplastic lymphoma kinase*);
- nadekspresja receptorów dla czynników wzrostu i angiogenezy oraz mutacje w kodujących je genach:
  - mutacje genu *EGFR* kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*);
  - nadekspresja receptorów dla VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego), FGFR (fibroblastycznego czynnika wzrostu);
- mutacje genów związanych z procesem apoptozy:
  - z nadekspresją antyapoptotycznego białka Bcl-2;
  - z nasiloną ekspresją receptora zaprogramowanej śmierci PD-1;
- zwiększenie aktywności telomerazy [8].

**Tabela 2. Częstość występowania wybranych zmian genetycznych w niedrobnokomórkowym raku płuca [4].**

Gen	Zmiana	Odsetek w niedrobnokomórkowym raku płuca
<b>KRAS</b>	Mutacja	15-25%
<b>EGFR1</b>	Amplifikacja	20%
<b>EGFR</b>	Mutacja	10-15%
<b>ALK</b>	Rearanżacja	3-7%
<b>HER2</b>	Mutacja	2-4%
<b>NRAS</b>	Mutacja	1%

### Mutacje genu *EGFR*

Zaburzenia funkcji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) są ważnym elementem w patogenezie raka płuca. Mutacje genu *EGFR* występują u 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej z nowotworem złośliwym płuc [4]. W populacji polskiej mutacje w genie *EGFR* stwierdza się u 7,5-8,5% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy [128].

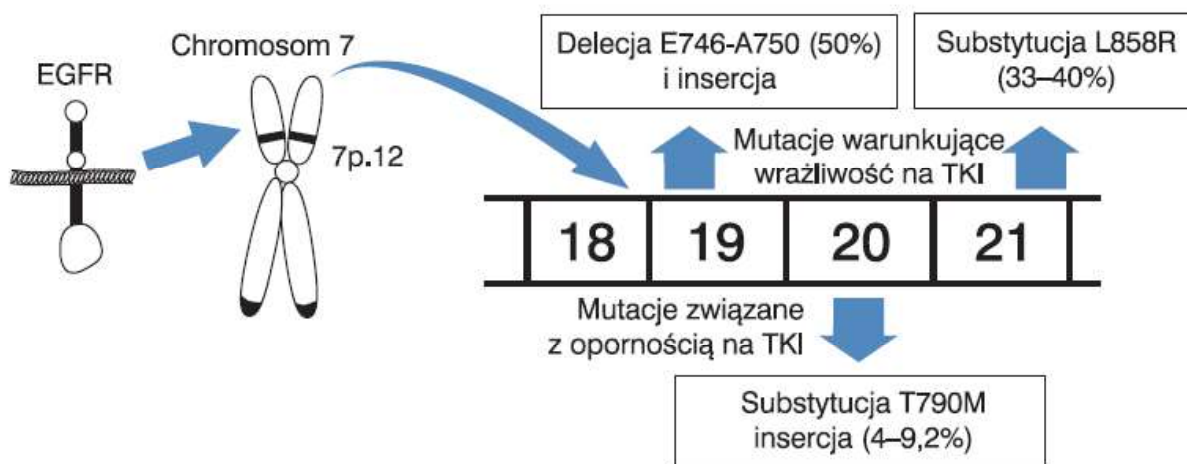
EGFR należy do nadrodziny receptorów ErbB (HER) i składa się z:

- części zewnątrz błonowej, odpowiedzialnej za wiązanie ligandu;
- części śródbłonowej;
- części wewnątrz błonowej, posiadającej aktywność kinazy tyrozynowej i stanowiącej składową szlaki sygnałowego prowadzącego do jądra komórkowego [8].

Spośród wielu mutacji genu *EGFR* znaczenie kliniczne mają mutacje aktywujące, zlokalizowane na ramieniu krótkim chromosomu 7, w eksonach 18-21, kodujących domenę wewnątrzkomórkową receptora, które powodują ciągłe pobudzenie kinazy tyrozynowej i dają sygnał do dalszej proliferacji komórki (Rysunek 3):

- delecje w eksonie 19. (delecja E746-A750) lub insercja w eksonie 19.;
- mutacje punktowe w eksonie 21. (najczęściej L858R).

Mutacje te występują częściej w NDRP o typie gruczołowym, u płci żeńskiej oraz u osób niepalących. Ponadto jednocześnie z mutacjami L858R lub delecją eksonu 19, w eksonie 20. genu *EGFR* mogą pojawić się mutacje warunkujące oporność na leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR np. T790M czy insercje [8], [89].



Rysunek 3. Główne mutacje w domenie kinazy tyrozynowej w obrębie genu *EGFR* według Potempy i wsp. 2014 [8]. TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

Mutacja T790M jest najczęstszym mechanizmem nabytej oporności na leczenie za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI w zaawansowanym stadium NDRP i stanowi 50-60% wszystkich przypadków oporności. Z powodu nabycia mutacji T790M większość pacjentów z zaawansowanym NDRP i z mutacjami aktywującymi w genie EGFR rozwija oporność na EGFR-TKI stosowane w ramach I linii leczenia w ciągu średnio 9-12 miesięcy [9]. Do rzadkości należą przypadki pojawienia się mutacji T790M przed rozpoczęciem leczenia preparatami z grupy EGFR-TKI – szacuje się, że opisana sytuacja dotyczy około 2% pacjentów z mutacjami genu *EGFR* [89].

#### Czynniki ryzyka zachorowania na raka płuca:

- palenie tytoniu – czynnik o największym znaczeniu; szacuje się, że około 87% przypadków zachorowań na raka płuca jest związanych z paleniem papierosów. Liczne substancje znajdujące się w dymie tytoniowym posiadają udowodnione działanie rakotwórcze, między innymi benzopiren i dibenzoantracen. Ryzyko zachorowania na raka płuca rośnie wraz z czasem trwania nałogu i liczbą wypalanych dziennie papierosów. Bierni palacze tytoniu, czyli osoby niepalące, ale narażone na dym tytoniowy również są narażone na zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwora złośliwego płuca;
- narażenie na kancerogenne substancje chemiczne i pierwiastki promieniotwórcze – do najsilniejszych substancji kancerogennych zalicza się azbest, chrom, arsen, krzemionkę, a do pierwiastków promieniotwórczych – radon;
- zanieczyszczenie środowiska – w szczególności zanieczyszczenia powietrza; ryzyko zachorowania na raka płuca jest wyższe w silnie uprzemysłowionych regionach;
- uwarunkowania genetyczne – z badań wynika, że około 8% zachorowań na nowotwory płuca ma podłoże dziedziczne; u krewnych osób z rakiem płuca ryzyko zachorowania wzrasta 2-4 krotnie;
- wiek – większość nowotworów złośliwych płuca występuje po 50. roku życia; największe ryzyko wystąpienia raka płuca występuje u mężczyzn w ósmej dekadzie życia, natomiast w przypadku kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia;
- wcześniej przebyte nowotwory – przerzuty do płuc u osób, które wcześniej były leczone z powodu innego nowotworu; najczęściej przerzuty do płuc dają: rak nerki, piersi, jelita grubego, czerniak, mięsaki kości i tkanek miękkich [10].

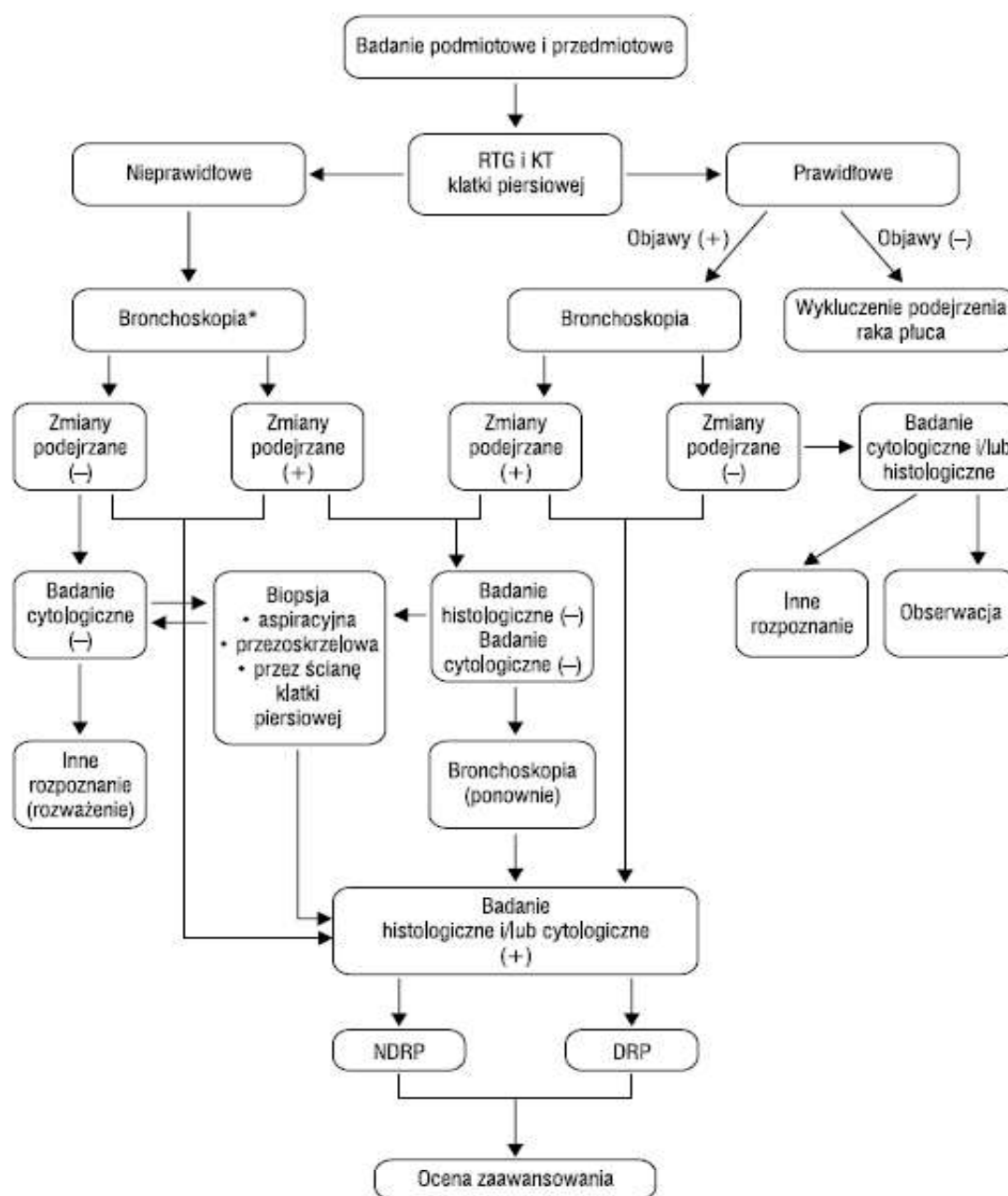
## **2.3. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA**

### **2.3.1. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE**

Kompleksowa diagnostyka raka płuc powinna obejmować [3] (Rysunek 4):

- badanie podmiotowe;
- badanie przedmiotowe;

- ocenę stanu sprawności pacjenta;
- badanie obrazowe;
- badania laboratoryjne;
- ocenę patomorfologiczną wycinka guza;
- ewentualne badanie w kierunku występowania specyficznych mutacji w guzie;
- ocenę stopnia zaawansowania choroby;
- ocenę wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego [3].



Rysunek 4. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku raka płuca zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku (aktualizacja 11.2014 r.) [3]. NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; DRP – drobnokomórkowy rak płuca; RTG - rentgenografia; KT – tomografia komputerowa.



### Badanie podmiotowe

W przypadku podejrzenia raka płuca celem badania podmiotowego jest zebranie dokładnego wywiadu, ocena narażenia na dym tytoniowy (czynnego lub biernego), narażenia zawodowego na inne substancje rakotwórcze oraz danych na temat występowania nowotworów w rodzinie [3].

### Badanie przedmiotowe

U osób z podejrzeniem raka płuca należy zwrócić uwagę na występowanie w badaniu przedmiotowym objawów:

- związanych ze zwężeniem lub obturacją oskrzeli (osłabienie szmeru pęcherzykowego, zlokalizowane świsły nad zajęтым oskrzelem, szmery oskrzelowe lub tchawicze);
- powiększenia węzłów chłonnych, w szczególności nadobojczykowych;
- obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego);
- obecność płynu w worku osierdziowym i naciekanie mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);
- zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych);
- powiększenia wątroby;
- bolesności uciskowej w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- paranowotworowych;
- ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- obniżenia masy ciała względem wartości należnej [3].

### Ocena stanu sprawności pacjenta

Ocenę stanu sprawności pacjenta przeprowadza się przy zastosowaniu skali Zubroda/Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)/ *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) lub Karnofsky'ego [3]. W pięciostopniowej skali Zubroda/WHO/ECOG (Aneks, Rozdział 0, Tabela 26) wyższy wynik wskazuje na większe upośledzenie sprawności pacjenta wskutek obecności objawów chorobowych; stopień 0. oznacza pełną sprawność fizyczną i brak objawów choroby, natomiast stopień 5. – zgon [11].

Skala Karnofsky'ego (Aneks, Rozdział 0, Tabela 27) jest skalą procentową (0-100%), pozwalająca ocenić ogólny poziom wydolności, dolegliwości i możliwości samoopieki pacjenta z chorobą nowotworową. Wyższy procentowy wynik w skali Karnofsky'ego oznacza lepszy stan sprawności pacjenta; 100% oznacza pełną aktywność fizyczną i brak dolegliwości związanych z chorobą; 0% - zgon [12].

### Badania obrazowe

W diagnostyce raka płuca mają zastosowanie badania rentgenograficzne (RTG), tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR) czy pozytonowa emisyjna tomografia w połączeniu (PET) z tomografią komputerową.

Stwierdzenie w badaniu RTG klatki piersiowej następujących patologicznych zmian może sugerować raka płuc:

- cienia okrągłego (zmiany całkowicie litej, zmiany częściowo litej lub obrazu tzw. mlecznej szyby);
- zmiany zarysu wnęki płuc;
- zaburzeń powietrzności o charakterze niedodmy;
- zmiany naciekowej;
- wysięku w jamie opłucnej.

Z uwagi na zróżnicowanie zmian radiograficznych w przebiegu raka płuca oraz możliwe umiejscowienie nowotworu w okolicach o ograniczonej dostępności, prawidłowy wynik badania RTG nie wyklucza całkowicie choroby. U wszystkich pacjentów z niepokojącymi objawami zaleca się wykonanie TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej do poziomu nadnerczy, z użyciem środka cieniującego. W niektórych sytuacjach przeprowadza się MR klatki piersiowej, który jest użyteczny do określenia stanu okolicznych struktur (np. szczytów płuca, przepony, dużych naczyń krwionośnych).

Badanie PET w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK) jest pomocne w przypadku obecności w miąższu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy przekraczającej 1 cm gdyż ułatwia rozróżnienie zmian łagodnych od złośliwych oraz określa wskazania do wykonania innych badań lub obserwacji. Badanie PET-TK ma największą czułość w ocenie stanu układu chłonnego śródpiersia i wykrywaniu odległych przerzutów, dzięki czemu ułatwia ocenę rozległości nowotworu przed zabiegiem chirurgicznym lub radioterapią. Z uwagi na to, że zmiany w zakresie węzłów chłonnych mogą występować nie tylko w przebiegu raka płuc ale i innych schorzeń z reakcją zapalną (np. sarkoidozą, gruźlicą), w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku w badaniu PET-TK niezbędna jest mikroskopowa weryfikacja nowotworowego zajęcia węzłów chłonnych przy zastosowaniu ultrasonograficznej bronchofiberoskopii śródoskrzelowej, śródprzełykowej lub mediastinoskopii.

W przypadku podejrzenia wystąpienia przerzutów do mózgu należy wykonać badanie MR natomiast do układu kostnego – scyntygrafię lub RTG [3].

### Badania laboratoryjne

W ramach wstępnej diagnostyki niezbędne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych:

- morfologii krwi z rozmazem i oceną układu krzepnięcia;
- badań biochemicznych (stężenia w surowicy kreatyniny, mocznika, sodu, wapnia, bilirubiny, transaminaz, fosfatazy zasadowej, glukozy, dehydrogenazy mleczanowej);
- ogólnego badania moczu.

Inne badania laboratoryjne przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań [3]. U chorych z rakiem płuca odnotowuje się zwiększenie stężenia niektórych markerów nowotworowych w surowicy, w tym:

- antygenu rakowo-zarodkowego (CEA), który występuje we wszystkich postaciach raka;
- fragmentu CK 19 cytokeratyny (CYFRA 21.1), typowego dla raka płaskonabłonkowego;
- swoistej enolazy neuronowej (NSE), charakterystycznej dla raka drobnokomórkowego.

Należy przy tym zaznaczyć, że kliniczna przydatność powyższych parametrów jest ograniczona, a ich stężenie związane jest z masą nowotworu [7].

### Ocena patomorfologiczna

Patomorfologiczna diagnostyka raka płuca obejmuje histologiczną ocenę wycinka nowotworu lub cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli. Materiał do oceny można pozyskać poprzez biopsję przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzeli w przypadku zmian zlokalizowanych obwodowo. Szczególnie ważna jest ocena histologiczna, ponieważ na jej podstawie można określić typ i podtyp nowotworu, a także wykonać badania molekularne, co ma istotne znaczenie w przypadku wyboru metody leczenia u pacjentów nie kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.

Materiał do oceny patomorfologicznej można pozyskać również następującymi metodami:

- poprzez biopsję węzłów chłonnych śródpiersia w czasie ultrasonograficznej bronchofiberoskopii śródoskrzelowej lub śródprzełykowej;
- z płwociny – do badania cytologicznego; niska czułość metody;
- z wysięku opłucnowego i/lub biopsji opłucnej – do badania cytologicznego;
- poprzez biopsję zmienionych obwodowo węzłów chłonnych;
- w czasie mediastinoskopii, mediastinostomii, bronchofiberoskopii fluorescencyjnej z biopsją;
- torakoskopii;
- drogą biopsji ogniska przerzutowego;
- po wyczerpaniu innych możliwości - drogą torakotomii.

Ocena mikroskopowa pierwotnych raków płuca polega na rozpoznaniu nowotworu, różnicowaniu drobnokomórkowego raka płuca i niedrobnokomórkowego raka płuca oraz określeniu typu

histologicznego. W sytuacji, gdy obraz mikroskopowy nie pozwala na dokładne określenie typu histologicznego, należy zastosować metody immunohistochemiczne (IHC) z wykorzystaniem odpowiedniego zestawu przeciwciał, a także wykonać barwienia w kierunku śluzu. Jeżeli obraz mikroskopowy oraz wyniki badań IHC nie pozwalają na szczegółowe określenie typu histologicznego, należy rozpoznać nieokreślonego NDRP (NOS, ang. *not otherwise specified*). Według zaleceń IASLC rozpoznanie raka wielkokomórkowego może być ustalone jedynie na podstawie oceny całego wyciętego nowotworu. Ocena patomorfologiczna powinna uwzględnić określenie cech neuroendokryności na podstawie obrazu mikroskopowego, a w niektórych przypadkach odczynów immunohistochemicznych [3].

#### Diagnostyka molekularna

Badania molekularne pod kątem wystąpienia specyficznych mutacji umożliwiają kwalifikację pacjenta z rakiem płuc do leczenia ukierunkowanego. Najczęściej przeprowadza się badania:

- mutacji genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – u chorych z rozpoznaniem gruczolaka lub nieokreślonego NDRP podczas kwalifikacji do leczenia preparatami z grupy EGFR-TKI;
- rearanżacji genu *ALK*, która prowadzi do utworzenia fuzyjnego genu (najczęściej *EML4-ALK*) - u chorych bez narażenia na dym tytoniowy w wywiadzie, z rozpoznaniem gruczolaka lub nieokreślonego NDRP i bez obecności mutacji w genie *EGFR*; oznaczanie stanu genu *EML4-ALK* jest jednak celowe tylko w sytuacji, kiedy istnieje możliwość zastosowania kryzotybinu lub innych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK.

Poszukiwanie mutacji w genach *EGFR* oraz *ALK* nie ma uzasadnienia w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego i DRP [3].

Oznaczenie należy wykonać przy zastosowaniu zwalidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z osocza. Laboratoria genetyczne są zobowiązane do ustalenia minimalnej liczby komórek nowotworowych potrzebnych do wiarygodnej oceny mutacji genu EGFR podczas wewnętrznej kontroli jakości [2], [13].

#### Ocena zaawansowania raka płuc

W celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu używa się powszechnie klasyfikacji TNM (ang. *tumor, nodus, metastases*), opisującej:

- ocenę stanu guza pierwotnego (T; ang. *tumor*) – stopień rozrostu guza i jego stosunek do otaczających tkanek oceniany jest w skali od 0 do 4; wyższy stopień T oznacza bardziej zaawansowany nowotwór;

- stan regionalnych węzłów chłonnych (N; ang. *nodus*) - stopień rozprzestrzenienia nowotworu do regionalnych węzłów chłonnych oceniany jest w skali od 0 do 3; wyższy stopień N oznacza zajęcie większej liczby regionalnych węzłów chłonnych;
- brak lub obecność przerzutów odległych (M; ang. *metastases*) – oceniany w skali od 0 do 1; gdzie 1 oznacza obecność odległych przerzutów [3], [16].

W ramach określenia zaawansowania raka płuc użyteczne są następujące badania:

- do oceny guza pierwotnego: rentgenografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, bronchofiberoskopia; biopsja przezoskrzelowa, biopsja przez ścianę klatki piersiowej, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego, torakoskopia;
- do oceny węzłów chłonnych: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, bronchofiberoskopia, mediastinoskopia, mediastinostomia przymostkowa, PET-TK, badanie przedmiotowe i biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów chłonnych nadobojczykowych, torakoskopia;
- do oceny odległych narządów: USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska w nadnerczu z podejrzeniem przerzutu; tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu, scyntygrafia kości, obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza kości biodrowej, PET-TK, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna podejrzanych zmian [3].

Najnowszą klasyfikację TNM (8. Edycja, 2017 r.) [3], [16], w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz łączną ocenę cech T, N i M pozwalającą na określenie stopnia zaawansowania klinicznego NDRP przedstawiono w Aneksie, w Rozdziale 9.3 (Tabela 28 i Tabela 29).

W uproszczeniu powyższe stopnie zaawansowania raka płuca oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

- stopień I – nowotwór ograniczony do mięszu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych;
- stopień II<sup>o</sup> – nowotwór ograniczony do mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnętrza płuca;
- stopień III<sup>o</sup> – nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych;
- stopień IV<sup>o</sup> – rozsiew nowotworu do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i drugiego płuca) [4].

### Ocena wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego

Przed przystąpieniem do leczenia, diagnostyka powinna zostać uzupełniona o ocenę:

- wydolności układu oddechowego na podstawie badania spirometrycznego;
- tolerancji wysiłku;
- wydolności układu sercowo-naczyniowego [3].

### Rozpoznanie różnicowe

Guzy zlokalizowane obwodowo sprawiają najwięcej problemów diagnostycznych i wymagają różnicowania przede wszystkim z guzami niezłośliwymi, gruźlicą (gruźliczakami), pojedynczymi ogniskami przerzutowymi. W czasie rozpoznania bierze się pod uwagę charakterystyczne cechy radiologiczne raka, takie jak nierówne brzozy, cechy naciekania, rozpadu, przy czym zawsze rozstrzygający jest wynik badania mikroskopowego/patomorfologicznego. W przypadku powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu, oprócz raka należy brać pod uwagę nowotwory układu chłonnego np. chłoniaka Hodgkina, chłoniaka nieziarnicznego, gruźlicę [7].

### **2.3.2. OBJAWY NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA**

Przebieg kliniczny raka płuca jest bardzo podstępny; choroba niekiedy bardzo długo rozwija się bezobjawowo, a pierwsze niepokojące oznaki są związane z wystąpieniem odległych przerzutów do innych narządów. Nowotwór ten daje ponadto wiele niecharakterystycznych objawów, pospolitych dla wielu chorób, co dodatkowo powoduje opóźnienie właściwej diagnozy [3], [10], [17].

Chorzy z rakiem płuc najczęściej uskarżają się na przewlekły kaszel (80% pacjentów), nawracające stany zapalne (40%), krwioplucie (20–50 % pacjentów), duszność (15%) i ból w klatce piersiowej (15%). Z uwagi na brak unerwienia płuc, dolegliwości bólowe pojawiają się dopiero w momencie naciekania przez nowotwór struktury klatki piersiowej lub opłucnej. Inne objawy towarzyszące rakowi płuca są uzależnione od stopnia zaawansowania choroby i obecności przerzutów do innych narządów (Tabela 3). [3], [10], [17].

**Tabela 3. Objawy raka płuca [3], [17].**

Objawy uzależnione od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu	Objawy sugerujące przerzuty	Objawy ogólne
<ul style="list-style-type: none"> <li>- kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących);</li> <li>- duszność;</li> <li>- krwioplucie;</li> <li>- ból w klatce piersiowej;</li> <li>- nawrotowe lub przedłużające się zapalenie płuc;</li> <li>- chrypka;</li> <li>- zaburzenia połykania;</li> <li>- ból w barku;</li> <li>- zespół żyły głównej górnej;</li> <li>- zespół Hornera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bóle stawów; kości, kręgosłupa; barku</li> <li>- bóle w okolicy wątroby;</li> <li>- objawy neurologiczne – zaburzenie równowagi, widzenia, porażenia;</li> <li>- zaburzenia świadomości;</li> <li>- powiększone węzły chłonne nadobojczykowe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- utrata masy ciała;</li> <li>- gorączka;</li> <li>- palce pałeczkowate;</li> <li>- objawy choroby zatorowo-zakrzepowej;</li> <li>- zmiany skórne;</li> <li>- polineuropatie;</li> <li>- świąd</li> <li>- zespoły paranowotworowe</li> </ul>



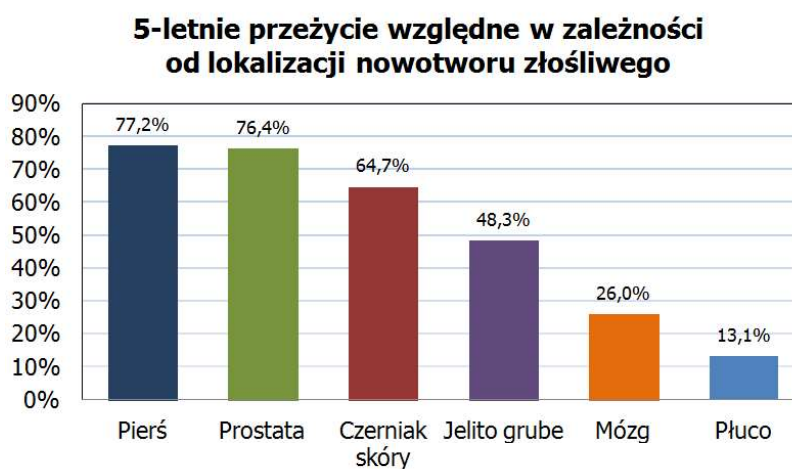
W przebiegu raka płuca dochodzi do przerzutów do narządów odległych; najczęściej do mózgu, kości, wątroby i nadnerczy, rzadziej stwierdza się przerzuty do nerek, tarczycy, trzustki, śledziony czy serca. Izolowane przerzuty występują zazwyczaj w mózgu, z kolei współwystępowanie przerzutów stwierdza się często w wątrobie i kościach czy w mózgu i nadnerczach [18]. Przerzuty do Centralnego Układu Nerwowego (mózgu) obecne są u 10% pacjentów w momencie diagnozy, natomiast kolejne 15-20% przerzutów powstaje w dalszym przebiegu choroby. Wywołują one szereg objawów, w tym bóle głowy, nudności, wymioty, zmianę zachowania, ogólne osłabienie czy złe samopoczucie. U niektórych pacjentów dodatkowo występują typowo neurologiczne objawy, takie jak połowiczny niedowład, zaburzenia funkcji nerwów czaszkowych, afazje czy drgawki.

W zaawansowanym stadium raka płuca występują przerzuty do kości, o których istnieniu mogą świadczyć bóle kostne, patologiczne złamania czy zniekształcenia kości. Zlokalizowanie przerzutów w wątrobie należy podejrzewać w przypadku powiększenia tego narządu, zmiany struktury, bólu w nadbrzuszu, utraty apetytu czy podwyższenia poziomu aminotransferaz wątrobowych, alkalicznej fosfatazy i dehydrogenazy kwasu mlekowego [18].

**Przerzuty, w szczególności do ośrodkowego układu nerwowego, powodują znaczne obniżenie jakości życia oraz zmniejszenie szansy przeżycia pacjentów.**

## 2.4. ROKOWANIE W RAKU PŁUCA

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów, a wskaźniki 5-letnich przeżyć są bardzo niskie w porównaniu do innych nowotworów złośliwych i wynoszą około 10%-13% [7], [91] (Rysunek 5).



**Rysunek 5. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u pacjentów zdiagnozowanych w latach 2003–2005, w zależności od lokalizacji nowotworu [91].**

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca do najważniejszych czynników rokowniczych należą:

- wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu;
- możliwość resekcji chirurgicznej guza;
- w przypadku choroby zaawansowanej – stan sprawności pacjenta i ubytek masy ciała [7].

Całkowita resekcja zmienionego chorobowo mięszu płucnego pozostaje wciąż najskuteczniejszą metodą leczenia (5-letnie przeżycie wynosi ok. 40%), przy czym jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów jest ona możliwa do przeprowadzenia (10-20%). W przypadku guzów nieoperacyjnych szansa 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 3% [7]. Szacowane 5-letnie przeżycia w Polsce w zależności od operacyjności oraz stopnia zaawansowania nowotworu zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Szacunkowe wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce [7].**

Kategoria operacyjności	Udział	5-letnie przeżycie
<b>Operacyjny</b>	10-20%	Ogólne: 40% Po doszczętnej resekcji: - w stopniu zaawansowania I: 60-80%; - w stopniu zaawansowania II: 40-50%; - w stopniu zaawansowania IIIA: 15-25%
<b>Nieoperacyjny</b>	80-85%	3%
<b>Łącznie</b>	-	ok. 10%

U pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB szansa na 5-letnie przeżycie wynosi ok. 10%, natomiast u chorych z rozsianą chorobą (stopień IV) 2-letnie przeżycia należą do rzadkości [7].

W zgodzie z danymi z amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) odsetek 5-letnich przeżyć dla pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc postawionym latach 2008-2014 wyniósł 18,6%. W zależności od stopnia zaawansowania wskaźniki 5-letniego przeżycia wynosiły:

- 56,3% w przypadku nowotworu ograniczonego do miejsca pierwotnego;
- 29,7% w przypadku nowotworu o regionalnym zaawansowaniu – z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych;
- 4,7% w przypadku nowotworu z przerzutami;
- 7,8% w przypadku nowotworów o nieznanym zaawansowaniu [19].

**W przypadku pacjentów z NDRP oraz mutacją aktywującą w genie *EGFR*, pomimo zastosowanego leczenia rokowanie jest wciąż niekorzystne i zaledwie niewielki odsetek chorych ma szansę na uzyskanie 5-letniego przeżycia. Analiza przeprowadzona wśród 137 pacjentów, z przerzutowym gruczolakorakiem płuc, z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*, leczonych erlotynibem lub gefitynibem w latach 2009-2009 w Dana-Farber Cancer Institute wykazała medianę PFS wynoszącą 12,1 miesiąca a medianę OS 30,9 miesiąca; zaledwie 14,6% chorych przeżyło 5 lat [90].**



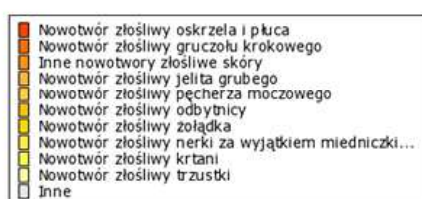
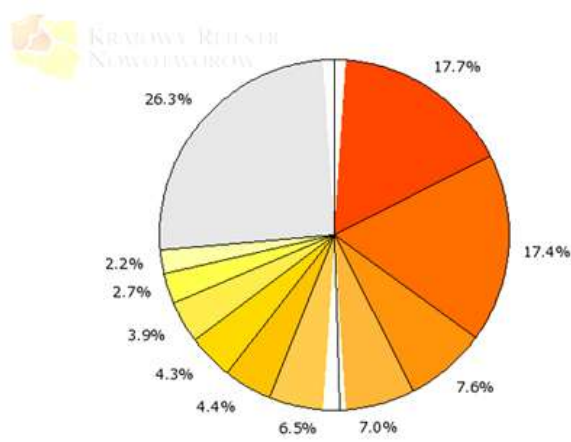
**Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku chorych ze zdiagnozowanym rakiem płuca, szczególnie ważne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii, wydłużających przeżycie i poprawiających jakość życia chorych.**

## 2.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

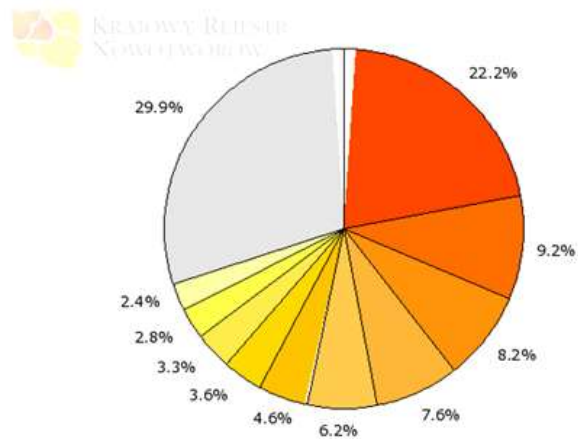
### 2.5.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA W POLSCE

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do częstości występowania u kobiet w Polsce. Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2015 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) stanowiły 17,7% i 9,2% przypadków nowotworów złośliwych zdiagnozowanych odpowiednio u mężczyzn i kobiet [20].

Zachorowania na nowotwory złośliwe - mężczyźni

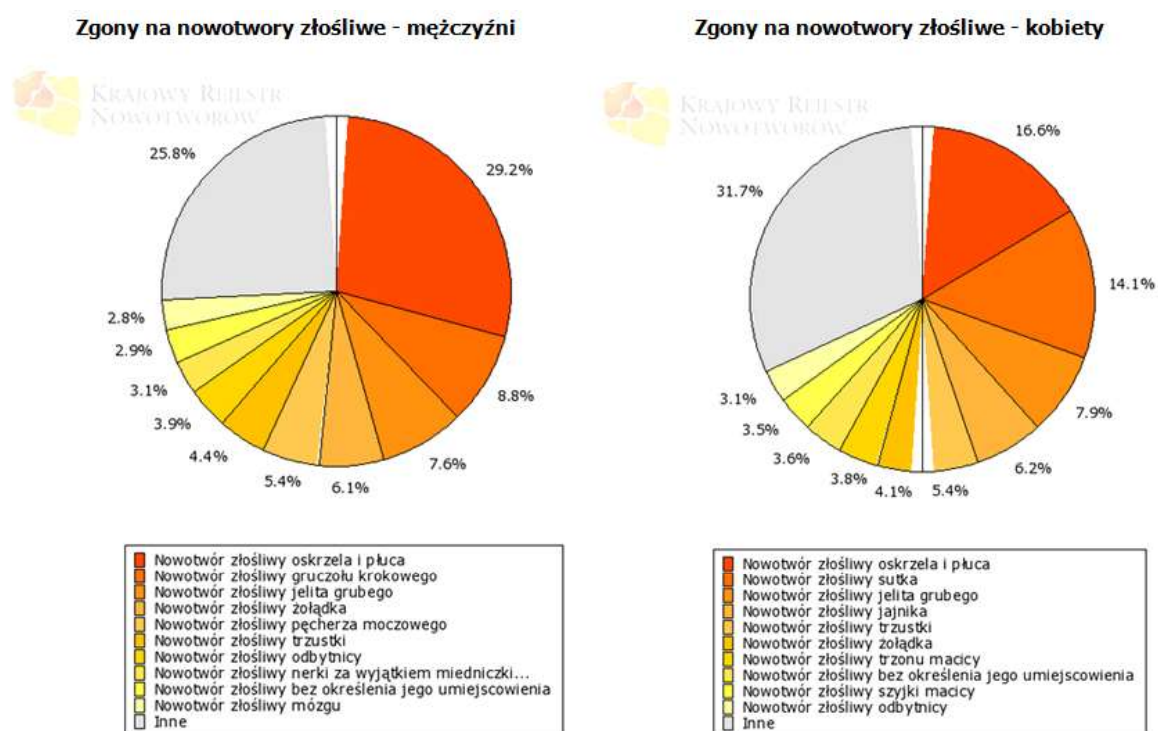


Zachorowania na nowotwory złośliwe - kobiety



**Rysunek 6. Odsetek zachorowań na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2015 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [20].**

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów; stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. Zgony na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2015 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) stanowiły 29,2% i 16,6% przypadków śmierci spowodowanych nowotworami złośliwymi odpowiednio u mężczyzn i kobiet w Polsce [20].



**Rysunek 7. Odsetek zgonów na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2015 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [20].**

Rak płuca jest blisko 3-krotnie częściej diagnozowany u mężczyzn niż u kobiet. W 2015 roku odnotowano łącznie 21 963 przypadków zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34); surowy współczynnik zachorowalności wynosił 77,71 na 100 000 mężczyzn, a 38,7 na 100 000 kobiet. W latach 2000-2015 odnotowano nieznaczne obniżenie liczby zachorowań u mężczyzn, natomiast w przypadku kobiet – niewielki wzrost. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca wzrosła od 19 951 przypadków w 2000 roku do 23 713 w 2015 roku; surowy współczynnik zgonów, wynosił w 2015 roku 87,27 na 100 000 mężczyzn, a 37,66 na 100 000 kobiet [20].

**Tabela 5. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w Polsce, w latach 2000-2015, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [20].**

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Mężczyźni	Kobiety	Łączna liczba zachorowań	Mężczyźni	Kobiety	Łączna liczba zgonów
2000	15 702	4 253	19 955	15 940	4 011	19 951
2001	15 454	4 242	19 696	16 351	4 218	20 569
2002	15 173	4 380	19 553	16 689	4 519	21 208
2003	15 762	4 781	20 543	16 301	4 688	20 989
2004	15 704	4 610	20 314	16 523	4 627	21 150
2005	15 248	4 797	20 045	16 522	4 933	21 455
2006	15 157	5 075	20 232	16 623	5 108	21 731
2007	14 659	5 250	19 909	16 556	5 552	22 108

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Mężczyźni	Kobiety	Łączna liczba zachorowań	Mężczyźni	Kobiety	Łączna liczba zgonów
<b>2008</b>	14 130	5 319	<b>19 449</b>	16 855	5 623	<b>22 478</b>
<b>2009</b>	14 703	5 900	<b>20 603</b>	16 354	5 945	<b>22 299</b>
<b>2010</b>	14 794	6 038	<b>20 832</b>	16 187	6 161	<b>22 348</b>
<b>2011</b>	14 522	6 283	<b>20 805</b>	15 961	6 255	<b>22 216</b>
<b>2012</b>	14 177	6 660	<b>20 837</b>	16 182	6 434	<b>22 616</b>
<b>2013</b>	14 609	6 915	<b>21 524</b>	15 981	6 647	<b>22 628</b>
<b>2014</b>	14 681	7 322	<b>22 003</b>	15 827	7 349	<b>23 176</b>
<b>2015</b>	14 460	7 503	<b>21 963</b>	16 238	7 475	<b>23 713</b>

U dzieci i młodych pacjentów, w wieku 0-39 lat, ryzyko zachorowania i zgonu z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca jest najniższe. Szansa na zachorowanie na raka oskrzela i płuca wzrasta wraz z wiekiem; ponad 95% przypadków diagnozuje się po 50. roku życia. Szczyt zachorowań i zgonów odnotowano w przedziale wiekowym 60-69 lat, zarówno w grupie mężczyzn jak i kobiet [20].

**Tabela 6. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w Polsce w roku 2015 w zależności od wieku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [20].**

Kategoria	Wiek pacjentek [lata]														
	0-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
<b>Zachorowania</b>															
<b>Mężczyźni</b>	1	5	6	14	27	69	220	667	1839	2973	3228	2061	1783	1151	416
<b>Kobiety</b>	0	4	5	14	26	57	129	338	1025	1656	1743	967	733	507	299
<b>Łącznie</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>28</b>	<b>53</b>	<b>126</b>	<b>349</b>	<b>1005</b>	<b>2864</b>	<b>4629</b>	<b>4971</b>	<b>3028</b>	<b>2516</b>	<b>1658</b>	<b>715</b>
<b>Zgony</b>															
<b>Mężczyźni</b>	1	0	4	9	21	52	217	724	1845	3177	3275	2313	2266	1580	754
<b>Kobiety</b>	0	0	2	5	13	34	98	331	919	1540	1551	971	866	683	462
<b>Łącznie</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>14</b>	<b>34</b>	<b>86</b>	<b>315</b>	<b>1055</b>	<b>2764</b>	<b>4717</b>	<b>4826</b>	<b>3284</b>	<b>3132</b>	<b>2263</b>	<b>1216</b>

Zgodnie z danymi z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w roku 2016 żyło w Polsce ponad 77 tys. osób z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (C34) (Tabela 7) [21], niezależnie od stopnia zaawansowania, typu histologicznego czy zastosowanego leczenia.

**Tabela 7. Liczba chorych (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w latach 2012-2016, na podstawie danych z NFZ [21].**

Rok	Łączna liczba pacjentów wg identyfikatora	Liczba pacjentów wg identyfikatora - kobiety	Liczba pacjentów wg identyfikatora - mężczyźni
<b>2012</b>	72 360	25 499	46 861
<b>2013</b>	73 657	26 702	46 947
<b>2014</b>	75 564	28 106	47 458
<b>2015</b>	77 059	28 969	48 090
<b>2016</b>	77 472	29 490	47 981

W 2015 roku w Polsce zanotowano 21 963 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca [20]. Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosiła 18 669, przy założeniu, że ten typ nowotworu stanowił 85% wszystkich przypadków raka płuca [4], [7]. Obliczone dane są spójne z szacunkami przedstawionymi przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, natomiast nieco niższe od oszacowań dr n. med. Roberta Kieszko – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc [21], przedstawionych w Tabeli 8.

W ponad połowie przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, nowotwór jest diagnozowany w stopniu zaawansowania IIIB-IV [21]. Spośród pacjentów, u których przeprowadza się diagnostykę molekularną, u około 9%-10% [4], [21], [22] stwierdza się mutacje aktywujące w genie *EGFR*.

**Tabela 8. Liczebność populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z uwzględnieniem stadium choroby na podstawie oszacowań ekspertów klinicznych [21].**

Parametr	Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34)	20 000	22 000
Odsetek/liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	70% - 14 000 chorych	85% - 18 700* chorych
Odsetek/liczba pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV	80% - 11 000 chorych	60% - 11 220* chorych
Odsetek/liczba pacjentów z potwierdzoną mutacją <i>EGFR</i>	Ok. 10% - 500 chorych	Ok. 10% - 673* chorych

\*liczba chorych obliczona na podstawie % podanego przez eksperta.

Z uwagi na złożone kryteria włączenia i wykluczenia w programach lekowych, w ramach których finansowane ze środków publicznych są EGFR-TKI: erlotynib, gefitynib i afatynib, nie wszyscy pacjenci z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR kwalifikowali się do leczenia EGFR-TKI np. ze względu na stan sprawności czy inne przeciwwskazania. Zgodnie z danymi NFZ w 2016 roku w ramach I linii leczenia, terapię z zastosowaniem EGFR-TKI rozpoczęło łącznie 218 pacjentów.

**Tabela 9. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów rozpoczynających I linię leczenia w ramach programów lekowych: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (C34)" oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34)” w podziale na poszczególne substancje czynne (EGFR-TKI) w latach 2012 – 2016 [21].**

Liczba pacjentów	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Erlotynib</b>					
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku	-	25	65	88	70
<b>Gefitynib</b>					
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku	43	54	56	47	63
<b>Afatynib</b>					
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku	-	-	-	32	85
<b>łącznie: erlotynib + gefitynib + afatynib</b>					
łącznie pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku	<b>43</b>	<b>79</b>	<b>121</b>	<b>167</b>	<b>218</b>

Liczba pacjentów stosujących aktualnie refundowane EGFR-TKI w leczeniu NDRP została przedstawiona w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Liczba pacjentów z unikatowymi numerami PESEL stosujących aktualnie refundowane EGFR-TKI w leczeniu NDRP.**

	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Uchwały Rady NFZ [123], [124]</b>					
<b>Erlotynib</b>	-	-	-	231	237
<b>Gefitynib</b>	-	-	-	140	162
<b>Afatynib</b>	-	-	-	157	242
<b>Dane SMTP przedstawione w AWA [125] – I linia</b>					
<b>Erlotynib</b>	28	67	91	82	65 (do listopada)
<b>Gefitynib</b>	56	56	49	68	50 (do listopada)
<b>Afatynib</b>	-	-	33	101	74 (do listopada)
<b>Dane SMTP przedstawione w AWA [125] – II linia</b>					
<b>Erlotynib</b>	64	40	18	27	17 (do listopada)
<b>Gefitynib</b>	-	10	12	16	13 (do listopada)
<b>Afatynib</b>	-	-	-	-	-

Na podstawie danych z uchwał Rady NFZ, w 2017 roku 237 chorych było leczonych erlotynibem, 162 gefitynibem a 242 afatynibem [123], [124].

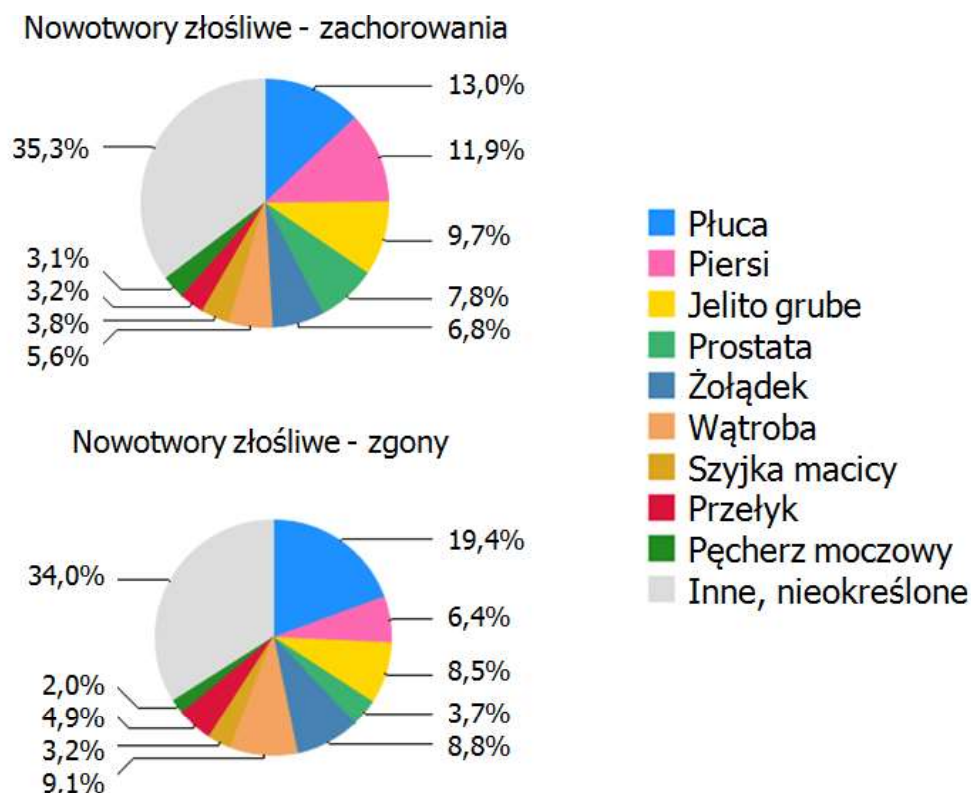
Zgodnie z danymi z raportu „Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuc w Polsce” szacowana liczba nowych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Polsce w 2018 roku wynosi około 8 500 osób, a liczbę nowych chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR* szacuje się na ponad 900 rocznie, z czego blisko 800 pacjentów leczonych będzie EGFR-TKI [128].

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia ozymertynibem w I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* zostało przedstawione w BIA (Analizie Wpływu na Budżet Płatnika).

## 2.5.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA NA ŚWIECIE

Zgodnie z danymi z bazy GLOBOCAN rak płuc należy do najczęściej (13,0%) diagnozowanych nowotworów złośliwych na świecie, biorąc pod uwagę wyniki uzyskane łącznie dla obu płci. Niekorzystne rokowanie sprawia, że rak płuca plasuje się na pierwszym miejscu pod względem liczby odnotowanych zgonów na świecie (19,4%), spośród wszystkich nowotworów złośliwych [23].

Porównanie liczby zachorowań, surowego i standaryzowanego współczynnika zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc w roku 2012 pomiędzy krajami europejskimi oraz krajami z innych kontynentów przedstawiono w Aneksie, w Rozdziale 9.4 (Tabela 26), na podstawie danych z rejestru GLOBOCAN [23]. W Europie najwyższy surowy współczynnik zachorowań (93,4) odnotowano na Węgrzech, natomiast najniższy (24,4) na Cyprze. Polska z surowym współczynnikiem wynoszącym 68,5 znajduje się w pierwszej dziesiątce krajów europejskich pod względem zachorowań.



Rysunek 8. Odsetek zachorowań i zgonów na poszczególne typy nowotworów złośliwych (dla obu płci łącznie) wg danych z bazy GLOBOCAN [23].



Interpretując dane należy wziąć pod uwagę ograniczenia wynikające z metodyki zbierania danych przez GLOBOCAN - w przypadku krajów słabo rozwiniętych jest możliwe niedoszacowanie, wynikające z niskiej jakości opieki zdrowotnej i diagnostyki chorób nowotworowych.

Na podstawie wyników z amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych SEER [19], w Stanach Zjednoczonych w 2015 roku żyło około 541 135 pacjentów z nowotworami złośliwymi oskrzeli i płuc. Szacowana liczba nowych przypadków raka oskrzeli i płuc w 2018 roku wynosi 234 030, a liczba spowodowanych nimi zgonów - 154 050; co oznacza, że nowotwory te będą stanowiły 13,5% diagnozowanych przypadków oraz 25,3% zgonów spośród nowotworów złośliwych.

Na przestrzeni ostatnich 15 lat standaryzowany współczynnik zachorowań i zgonów na raka oskrzeli i płuc w Stanach Zjednoczonych obniżał się w niewielkim stopniu. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby nowych przypadków raka oskrzeli i płuc oraz liczby zgonów w Stanach Zjednoczonych z tego powodu na 100 000 osób w okresie czasu od 1975 do 2015 roku [19].

**Tabela 11. Liczba zachorowań i zgonów, adjustowana względem wieku, w okresie czasu od 1975 do 2014 roku w przeliczeniu na 100 000 osób dla rozpoznania C34 – nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc, na podstawie danych z SEER [19].**

Kategoria	Rok						
	1975	1985	1995	2000	2005	2010	2015
Zachorowania	52,2	64,6	66,8	64,1	63,0	57,7	51,0
Zgony	42,6	54,3	65,0	55,8	52,9	47,4	47,2

Częstość występowania nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc uzależniona jest od wieku i zazwyczaj dotyka on osoby starsze. Na podstawie danych epidemiologicznych z lat 2011-2015 opracowanych przez SEER można stwierdzić, że nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc najczęściej diagnozowany jest między 65. a 74. rokiem życia, a najwyższy odsetek zgonów z jego powodu notowany jest również w tym samym przedziale wiekowym. Mediana wieku, w którym następuje rozpoznanie nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc wynosi 70 lat, natomiast mediana wieku, w którym przypada najwięcej zgonów wynosi 72 lata [19]

**Tabela 12. Odsetek zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc w zależności od wieku, na podstawie danych z lat 2011-2015, na podstawie danych z SEER [19].**

Kategoria	Wiek [lata]							
	<20	20-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	>85
Zachorowania (%)	0%	0,2%	1,0%	7,4%	21,7%	33,4%	26,8%	9,4%
Zgony (%)	0%	0,1%	0,7%	6,6%	20,2%	31,7%	28,4%	12,3%

Zgodnie z danymi z bazy SEER, wśród pacjentów z diagnozą nowotworu złośliwego oskrzela lub płuca w latach 2008-2015:

- 16% stanowili chorzy z nowotworem ograniczonym do miejsca pierwotnego;
  - 22% stanowili chorzy z nowotworem o regionalnym zaawansowaniu – z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych;
  - 57% stanowili chorzy z nowotworem w stadium przerzutowym;
- natomiast u 5% chorych stopień zaawansowania nowotworu był nieznany [19].

### 2.5.3. JAKOŚĆ ŻYCIA

Diagnoza nowotworu złośliwego stanowi traumatyczne przeżycie dla pacjenta jak i jego rodziny, a słowo „rak” instynktownie kojarzy się ze śmiercią [24]. Jakość życia pacjentów z rakiem płuc ulega zmianom w czasie, stąd istotne znaczenie ma przeprowadzenie oceny przed rozpoczęciem terapii, w czasie jej trwania i po jej zakończeniu. Chorzy na raka płuca doświadczają wielu problemów, wpływających negatywnie na komfort życia, wynikających zarówno z przebiegu choroby jak i będących konsekwencją stosowanego leczenia [25].

Analiza jakości życia przeprowadzona w grupie 92 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddanych w latach 2011-2013 leczeniu chirurgicznemu wykazała, że najczęściej występującymi objawami po wycięciu miększu płuca są: ból, kaszel, duszność oraz zaburzenia snu. Leczenie operacyjne pogorszyło jakość życia chorych bezpośrednio (1 miesiąc) po zabiegu, natomiast wraz z upływem czasu (po 3 miesiącach) ulegało poprawie. Ogólna ocena stanu zdrowia i jakości życia pacjentów operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca była porównywalna w stosunku do okresu sprzed zabiegu, natomiast lepsza w porównaniu do stanu po miesiącu od resekcji. W porównaniu z okresem przed leczeniem, 3 miesiące po zabiegu odnotowano istotne pogorszenie jakości życia jedynie w zakresie funkcjonowania fizycznego pacjentów, przy czym jednocześnie nastąpiła poprawa w zakresie funkcjonowania emocjonalnego [25].

W badaniu przeprowadzonym w grupie 111 pacjentów z rakiem płuc leczonych systemowo lekami cytostatycznymi wykazano istotne obniżenie jakości życia. Funkcjonowanie fizyczne, poznawcze, emocjonalne i społeczne pogarszało się wraz z wiekiem pacjentów leczonych przy zastosowaniu chemioterapii. Do notowanych dolegliwości należały: ból u wszystkich badanych, zaburzenia snu, dotyczące częściej kobiety niż mężczyzn, oraz uczucie duszności podczas wchodzenia po schodach, które było w ocenie chorych najbardziej uciążliwym objawem. Większość respondentów oceniła swój stan zdrowia na przeciętnym poziomie (3 w 7-stopniowej skali; w której 1 oznacza bardzo zły stan zdrowia a 7 doskonały). Jakość życia pacjentów oceniana w poszczególnych domenach kwestionariuszy QLQ-C30 i QL-L13 została omówiona w poniższej tabeli [26].



**Tabela 13. Jakość życia pacjentów z rakiem płuc leczonych systemowo lekami cytostatycznymi oceniana w poszczególnych domenach kwestionariuszy QLQ-C30 i QL-L13 [26].**

Oceniana domena jakości życia	Uzyskane wyniki (dane zebrane od 111 pacjentów)
<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>	- wszyscy pacjenci odczuwali problemy z wykonywaniem męczących czynności#: 29% chorych - czasami, 41% - często a 31% bardzo często; - 45% pacjentów z powodu zmęczenia musiało leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu; - średnia osiągnięta wartość względem funkcjonowania fizycznego wyniosła 2,43±0,7*.
<b>Funkcjonowanie w rolach życiowych</b>	- ograniczenia w tygodniu poprzedzającym badanie w wykonywaniu pracy lub innej codziennej czynności występowało u 94% chorych, w tym bardzo często u 34%; - średni uzyskany wynik dla ograniczeń w pracy i hobby wyniósł 2,83±0,7*.
<b>Funkcjonowanie poznawcze</b>	- trudności w skupianiu się występowały u 74% badanych, a problemy z zapamiętywaniem u 75% chorych; - średni uzyskany wynik dla funkcjonowania poznawczego wyniósł 2,14±0,8*.
<b>Funkcjonowania emocjonalne</b>	- napięcie psychiczne było odczuwane przez 79% badanych, w tym u 32% często a u 17% - bardzo często; - uczucia zmartwienia doświadczało 37% pacjentów, przygnębienia - 85% a rozdrażnienia - 17%; - średni uzyskany wynik dla funkcjonowania emocjonalnego wyniósł 2,59±0,8*.
<b>Funkcjonowanie społeczne</b>	- zakłócenia życia społecznego występowały bardzo często u 26% badanych względem życia rodzinnego oraz u 32% bardzo często względem życia towarzyskiego; - średnia ocena funkcjonowania społecznego wyniosła 2,71±0,9*
<b>Objawy ogólne</b>	
<b>Zmęczenie</b>	- wszyscy badani odczuwali uczucie zmęczenia, w tym 53% często, a 14% - bardzo często; - w ocenie zmęczenia w grupie uzyskano średnią wartość 3,18±0,5*.
<b>Objawy ze strony układu pokarmowego</b>	- na częsty brak apetytu uskarżało się 43% a bardzo częsty – 26% chorych; - u 63% pacjentów wystąpiły wymioty; - u 36% pacjentów często występowały zaparcia a u 24% - bardzo często; - w ocenie wszystkich problemów ze strony układu pokarmowego łącznie, w grupie uzyskano średnią wartość 2,24±0,5*.
<b>Ból</b>	- ból występował u wszystkich badanych i dotyczył najczęściej klatki piersiowej, dłoni lub stóp, ramion lub płaców, ust lub języka; - w ocenie bólu w grupie uzyskano średnią wartość 2,08±0,6*.
<b>Objawy ze strony układu oddechowego</b>	- duszność w czasie odpoczynku (77%); - duszność podczas spaceru – czasami u 33% pacjentów a często u 45%; - obecność krwi w wykrztuszanej wydzielinie (54%); - duszność w czasie wychodzenia po schodach; - kaszel; - w ocenie objawów ze strony układu oddechowego zaobserwowano średnio wartość 2,56±0,7*.
<b>Pozostałe problemy</b>	- zaburzenia snu (81%); - wypadanie włosów (89%); - trudności finansowe (71%).

#Np. dźwiganie ciężkiej torby lub walizki; \*W skali 1-4, gdzie 1 oznacza bardzo dobry stan sprawności a 4 bardzo zły stan funkcjonowania.

Z uwagi na liczne działania niepożądane związane z klasyczną chemioterapią niezbędne jest poszukiwanie i wdrażanie terapii ukierunkowanych, które charakteryzowałyby się lepszym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu do chemioterapii, stosowanie leczenia celowanego preparatami EGFR-TKI wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów oraz opóźnieniem nasilenia objawów raka płuca. Dodatkowo działania niepożądane są odmienne od działań niepożądanych chemioterapii - zwykle łagodne bądź umiarkowane, odwracalne i łatwo poddające się leczeniu objawowemu [128].

**Czynnikiem znacznie obniżającym jakość życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest progresja choroby po zastosowaniu I linii leczenia, jak również wystąpienie przerzutów, w szczególności do ośrodkowego układu nerwowego.** Badanie przeprowadzone w populacji 837 pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy otrzymali leczenie pierwszej linii lub drugiej linii wykazało, że samopoczucie fizyczne, funkcjonalne i emocjonalne było istotnie gorsze u chorych, otrzymujących leczenie drugiej linii [87].

**Chorzy z zaawansowanymi NDRP i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, którzy są aktywnie leczeni z powodu zaawansowanej choroby, mają znacząco niższą jakość życia w porównaniu z pacjentami z przerzutami do nadnerczy, wątroby lub płuc.** Różnica ta, widoczna w przypadku przerzutów do mózgu jest spowodowana zwiększeniem trudności w wykonywaniu codziennych czynnościach, mobilności i samoopiece. Przerzuty do mózgu w przebiegu NDRP powodują nie tylko pogorszenie jakości życia, ale także wiążą się ze skróceniem czasu przeżycia oraz zwiększeniem kosztów terapii, w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia [88].

#### **2.5.4. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA**

**Ze względu na wysoką liczbę diagnozowanych co roku przypadków, rak płuc stanowi istotne obciążenie społeczne i ekonomiczne.** Zgodnie z danymi z raportu „Rak płuca w Polsce” z 2016 roku [4] ogólna wartość świadczeń (chemioterapia, programy lekowe i leki, radioterapia, zabiegi torakochirurgiczne) poniesionych przez NFZ w 2014 roku, na leczenie raka płuc wyniosła 578,9 mln zł, natomiast w roku 2015 była nieznacznie niższa i wynosiła 575,3 mln zł.

Łączne koszty programów lekowych leczenia NDRP w 2015 roku wyniosły ponad 72 mln zł, stanowiąc zaledwie 3,2% kosztów całkowitych NFZ poniesionych na wszystkie programy lekowe. W ramach programów lekowych „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)” w 2015 roku wartość rozliczonych świadczeń wynosiła odpowiednio 70,5 mln zł oraz 1,5 mln zł. W stosunku do 2014 roku w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” nastąpił wzrost wydatków, przy jednoczesnym spadku liczby pacjentów (średni koszt leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta wzrósł z 41 tys. zł do 49 tys. zł). Średni koszt leczenia pacjenta w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)” w 2015 roku wyniósł ok. 34 tys. zł. [4]. Koszty poniesione na chemioterapię pacjentów z nowotworem płuca w 2015 roku wynosiły ponad 264 mln zł (ok. 10,4 tys. zł w przeliczeniu na pacjenta), na radioterapię ponad 123 mln zł (ok. 10,4 tys. zł. w przeliczeniu na pacjenta), a zabiegów operacyjnych łącznie ponad 115 mln zł (złożonych zabiegów klatki piersiowej, kompleksowych zabiegów klatki piersiowej; dużych zabiegów klatki piersiowej; ok. 23,6 tys. zł. w przeliczeniu na pacjenta) [4].

**Tabela 14. Zestawienie wydatków bezpośrednich ponoszonych na leczenie raka płuca w Polsce przez NFZ w 2015 roku [4].**

Zakres świadczeń	Rok/liczba pacjentów	Poniesione wydatki
Koszty poniesione w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	2014 / 1 585 pacjentów	66 542 tys. zł
Koszty poniesione w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” po wejściu pakietu onkologicznego	2015 / 1438 pacjentów	70 503 tys. zł
Koszty poniesione w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”	2015/ 47 pacjentów	1 555 tys. zł
Koszty w zakresie chemioterapii pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 24 845 pacjentów	276 843 tys. zł
Koszty w zakresie chemioterapii pacjentów z nowotworem płuca po wprowadzeniu pakietu onkologicznego	2015 / 25 526 pacjentów	264 749 tys. zł
Koszty w zakresie radioterapii pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 11 908 pacjentów	115 981 tys. zł
Koszty w zakresie radioterapii pacjentów z nowotworem płuca	2015 / 11 870 pacjentów	123 295 tys. zł
Koszty w zakresie złożonych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 2 435 pacjentów	69 084 tys. zł
Koszty w zakresie złożonych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2015 / 2 911 pacjentów	84 285 tys. zł
Koszty w zakresie kompleksowych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 1054 pacjentów	19 954 tys. zł
Koszty w zakresie kompleksowych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2015/ 1284 pacjentów	24 709 tys. zł
Koszty w zakresie dużych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 2871 pacjentów	30 513 tys. zł
Koszty w zakresie dużych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2015/ 681 pacjentów	6 163 tys. zł

Z powodu raka płuca w 2014 roku Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w ramach różnorodnych form pomocy, przekazał ponad 117 mln zł. W tym czasie wydano 16,9 tys. zaświadczeń lekarskich na łącznie 448,1 tys. dni absencji w pracy z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34), a świadczenia rehabilitacyjne z powodu raka płuca stanowiły 4,7% wszystkich orzeczeń wydanych z powodu nowotworów. W 2014 roku wydano ponad 3,7 tys. orzeczeń rentowych ustalających niezdolność do pracy z powodu nowotworu płuca. Należy jednakże zaznaczyć, że dane statystyczne, którymi dysponuje ZUS dotyczą osób ubezpieczonych, a nie obejmują rolników indywidualnych i członków ich rodzin, a także tzw. służb mundurowych [4].

Najnowsze dane dotyczące kosztów bezpośrednich i pośrednich nowotworów płuc zostały przedstawione w opublikowanym w 2018 roku raporcie „Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuc w Polsce”, przygotowanym na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca [128]. W skali całego kraju w 2017 roku koszty głównych świadczeń opieki zdrowotnej z rozpoznaniem C34.X wynosiły ponad 456 mln zł.

**Tabela 15. Główne świadczenia opieki zdrowotnej z udziałem liczby pacjentów oraz finansowania wykazywanymi dla rozpoznania „C34.X” [128].**

Zakres świadczeń	Liczba pacjentów w 2017 roku	Finansowanie
Podstawowa opieka zdrowotna	34 810	
Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	51 273	29 742 tys. zł
Leczenie szpitalne	36 035	335 220 tys. zł
Rehabilitacja lecznicza	291	230 tys. zł
Świadczenia odrębnie traktowane	6 112	17 517 tys. zł
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze	74	259 tys. zł
Opieka paliatywna i hospicyjna	16 654	73 348 tys. zł
Ratownictwo medyczne	6 466	
<b>Polska</b>	<b>73 678</b>	<b>456 317 tys. zł</b>

W 2017 roku 1851 pacjentów brało udział w programach lekowych związanych z leczeniem raka płuca. W okresie od 2012 roku, czyli od momentu wprowadzenia programu lekowego dedykowanego leczeniu raka płuc do 2017 roku zaobserwowano dodatnią dynamikę wzrostu sumarycznej liczby pacjentów, którym udzielano świadczeń w ramach programów lekowych (2012/2015 = +71,7%; 2017/2015 = +26,3%; 2017/2012 = +117,9%) - równocześnie zwiększały się środki wydatkowane na świadczenia w ramach programu (2015/2012 = +219,1%; 2017/2015 = -2,7%; 2017/2012 = +210,5%). Wzrost nakładów był spowodowany włączaniem do finansowania kolejnych leków. Średnia wartość środków wydatkowana na pacjenta w programie wyniosła w poszczególnych latach 2012 = 16,81 tys. zł; 2015 = 31,22 tys. zł; 2017 = 24,05 tys. zł [128].

**Tabela 16. Liczba pacjentów oraz wielkość finansowania terapii „C34.X” w ramach programów lekowych w 2017 roku [128].**

	Liczba pacjentów	Finansowanie
<b>Polska</b>	1851	44 520 tys. zł
<b>Odsetek w wszystkich rodzajach świadczeń z C34.X</b>	2,51%	9,76%
<b>Odsetek w populacji C34.X w lecznictwie szpitalnym</b>	5,14%	13,28%

W 2017 roku koszty poniesione z tytułu niezdolności do pracy dla rozpoznania C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wynosiły 132 652 tys. zł i stanowiły 7,5% wydatków poniesionych w związku z nowotworami (C00-D48). Najbardziej znaczącą pozycję (73,8%) wydatków na świadczenia poniesione z tytułu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca stanowią wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy, wynoszące 97,9 mln zł. Drugą co do wysokości pozycję wydatków (19,8%) stanowiły wydatki na absencję chorobową, oszacowane w 2017 r. na 26,2 mln zł. Pozostałe koszty świadczeń związane były z rentami socjalnymi (2,1 mln zł), świadczeniami rehabilitacyjnymi (6,5 mln zł) oraz rehabilitacją leczniczą (0,04 mln zł) [128].

Koszty pośrednie związane z nowotworami oskrzela i płuca w Polsce w 2017 roku wynosiły łącznie ponad 3 269 mln zł i zostały poniesione z tytułu (w zaokrągleniu):

- absenteizmu – 180 mln zł;
- absenteizmu opiekunów – 1 mln zł;
- prezenteizmu – 56 mln zł;
- prezenteizmu opiekunów – 278 mln zł;
- przedwczesnych zgonów – 2 439 mln zł;
- niezdolności do pracy – 315 mln zł.

Konsekwencją utraty produktywności związanej z nowotworem oskrzela i płuca była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości 1 mld 49 mln zł w 2017 roku [128].

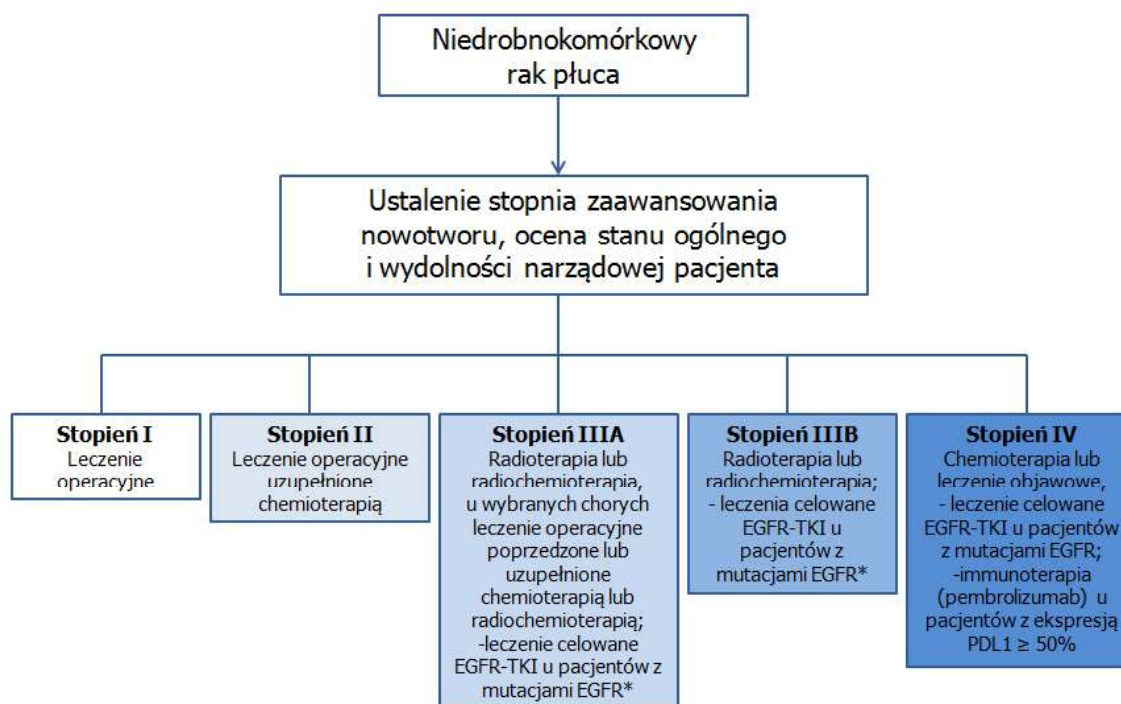
Wprowadzanie innowacyjnych terapii ma znaczenie nie tylko dla skuteczności klinicznej leczenia chorych na raka płuca i oskrzela, ale również ma wpływ na koszty, zarówno bezpośrednio, jak i potencjalnie na pośrednie. Przy aktualnie dostępnych danych nie można stwierdzić zauważalnego obniżenia się kosztów pośrednich po wprowadzeniu innowacyjnych terapii, w tym EGFR-TKI. Efekt taki może być jednak obserwowany w przyszłości. Wskazują na to krzywe Kaplana-Meiera pokazujące zdecydowaną, chociaż liczoną w miesiącach, poprawę statusu zdrowotnego pacjentów mierzoną PFS, leczonych innowacyjnymi lekami, jakimi są inhibitory kinazy tyrozynowej [128].

## **2.6. METODY LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA**

Metody leczenia drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuc różnią się [3], [7] a z uwagi na to, że populację wnioskowaną stanowią chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, w niniejszym rozdziale przedstawiono sposoby leczenia jedynie dla tego typu nowotworu płuc.

Wybór terapii niedrobnokomórkowego raka płuc jest uzależniony od kilku aspektów, mianowicie od stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy, wydolności narządowej oraz ogólnego stanu chorego. Wśród dostępnych metod leczenia wyróżnia się leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię, leczenie ukierunkowane oraz leczenie objawowe (Rysunek 9). Terapia powinna być zaplanowana przez wielospecjalistyczny zespół, w skład którego powinien wchodzić torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog [3], [7].





\* za wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia.

**Rysunek 9. Metody leczenia I linii niedrobnokomórkowego raka płuca, w zależności od stopnia zaawansowania [7], zaktualizowane z uwzględnieniem leków refundowanych w ramach programów lekowych w Polsce, na dzień 1 listopada 2018 [28].**

Z uwagi na to, że populację pacjentów uwzględnioną we wniosku stanowią chorzy z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub uogólnionym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w niniejszym rozdziale omówiono metody leczenia w tej subpopulacji, natomiast metody leczenia w pozostałych stopniach zaawansowania omówiono w Aneksie, w Rozdziale 9.5.

### **Leczenie NDRP w stopniu zaawansowania IIIA-IIIB**

Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIB stanowią niejednorodną grupę pod względem rokowania. Leczenie chirurgiczne zgodnie z zasadami postępowania w stopniach II-III A można rozważyć u wybranych chorych przy zaawansowaniu choroby stopnia T4N0 lub T4N1, natomiast pacjenci z rakiem płuc w stopniach T1-3N3 i T4N2-N3 nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i w tej grupie metodą z wyboru jest radioterapia lub chemioterapia. Skojarzenie radioterapii z chemioterapią jest skuteczniejsze w porównaniu z samą radioterapią. Jednoczesna radiochemioterapia jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowania obu metod, kosztem zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak między innymi ostre zapalenie przełyku. Do radiochemioterapii powinni być kwalifikowani pacjenci w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. U części pacjentów niekwalifikujących się do jednoczesnej radiochemioterapii zaleca się rozważenie podania 2-3 cykli chemioterapii przed

radioterapią przy czym konieczne jest ściśle monitorowanie odpowiedzi na leczenie, a w przypadku progresji choroby należy zakończyć chemioterapię i szybko rozpocząć radioterapię.

Radykalna radioterapia stosowana wyłącznie lub w skojarzeniu z chemioterapią obejmuje podanie dawki 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem. Radykalna radioterapia jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z upośledzonym stanem sprawności (stopień 2. w skali Zubroda-WHO lub <70 w skali Karnofsky'ego);
- z płynem w jamie opłucnej;
- z czynnym zakażeniem;
- z ubytkiem masy ciała >10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- z chorobami współistniejącymi, np. przy nasilonej niewydolności układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, świeżo przebyłym zawale lub udarze, z niewydolnością nerek.

U pacjentów z przeciwwskazaniami do radykalnej radioterapii należy rozważyć stosowanie paliatywnej radioterapii lub chemioterapii.

W ramach równoczesnej radiochemioterapii podaje się cisplatynę (w dawce 75–100 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia lub 15–30 mg/m<sup>2</sup> 1., 2. i 3. dnia) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m<sup>2</sup> 1., 2. i 3. dnia) lub winorelbina (25–30 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dnia). W przypadku sekwencyjnej radiochemioterapii można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia), paklitakselem (200 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia), gemcytabiną (1000–1250 mg/m<sup>2</sup>; w tym skojarzeniu cisplatynę podaje się wyłącznie w dawce 75–100 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.). Gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z radioterapią. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można podać karboplatynę w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Cykle chemioterapii powinny być powtarzane co 21 dni [3].

#### **Leczenie NDRP w stopniu zaawansowania IV**

Leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania ma charakter paliatywny. Wybór terapii uzależniony jest od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta; można rozważać stosowanie chemioterapii, terapii ukierunkowanej molekularnie, paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu można rozważyć - na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu - zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska. U pacjentów z mutacjami w genie *EGFR* i *ALK* stosuje się leczenie ukierunkowane, natomiast u pozostałych - chemioterapię [3].

### Chemioterapia

Stosowanie paliatywnej chemioterapii u pacjentów w IV stopniu zaawansowania jest wskazane w przypadku spełnienia poniższych warunków:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-WHO lub minimum 70 w skali Karnofsky'ego);
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- brak poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia;
- odpowiednia wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (zaleca się stosowanie klasyfikacji RECIST 1.1).

W zależności od indywidualnej sytuacji, u pacjentów którzy nie spełniają powyższych warunków można zastosować leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. Niezależnie od obecności zmian w innych narządach metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej jest paliatywna radioterapia. Jest ona również użyteczna u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami do kości i ośrodkowego układu nerwowego.

W ramach chemioterapii stosuje się schematy dwulekowe zawierające cisplatynę (w dawce 75–100 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia) w skojarzeniu z jednym z poniższych leków:

- etopozydem w dawce 100–120 mg/m<sup>2</sup> 1., 2. i 3. dnia;
- winorelbiną w dawce 25–30 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dnia,
- gemcytabiną w dawce 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dnia,
- docetakselem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia,
- paklitakselem w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia
- pemetrekselem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia, przy czym w skojarzeniu z pemetrekselem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia.

U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można rozważyć stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami, natomiast w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny uzasadnione jest stosowanie jednolekowej chemioterapii.

Skuteczność i tolerancja paliatywnej chemioterapii determinuje czas jej trwania; leczenie powinno obejmować 3-4 cykle, ale u pacjentów z poprawiającą się odpowiedzią w kolejnych cyklach można zastosować dodatkowe 2 cykle.



Stosowanie leczenia podtrzymującego lub konsolidującego po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest kontrowersyjną kwestią. Decyzja o zastosowaniu podtrzymującego leczenia powinna być podejmowana w kontekście wpływu na jakość życia, z uwzględnieniem ryzyka działań niepożądanych i po przedyskutowaniu z pacjentem [3].

#### Terapie ukierunkowane molekularnie

**U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR*, postępowaniem z wyboru jest obecnie stosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR:**

- erlotynibu w dawce dobowej 150 mg;
- gefitynibu w dobowej dawce 250 mg;
- afatynibu w dawce dobowej 40 mg;
- **ozymertynibu (nierefundowany ale rekomendowany przez najnowsze wytyczne ACS [30], ESMO [105] i NCCN [104]);**

do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, uniemożliwiających ich dalsze podawanie. W przypadku wystąpienia progresji ograniczonej do jednej zmiany przy jednoczesnym utrzymywaniu się odpowiedzi w pozostałych ogniskach choroby uzasadnione może być kontynuowanie leczenia inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR, pod warunkiem możliwości podjęcia skutecznego leczenia miejscowego zmiany wykazującej cechy progresji [3], [128].

U chorych na gruczolakoraka z rearanzacją genu *ALK* zalecany jest kryzotynib. Stosowanie bewacyzumabu będącego przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w skojarzeniu z chemioterapią poprawia odpowiedź na leczenie i wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby, przy czym zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych i niewielka korzyść kliniczna w połączeniu z wymienionymi zastrzeżeniami nie pozwalają na zalecanie stosowania bewacyzumabu w praktyce klinicznej [3].

W ostatnich latach wykazano skuteczność niwolumabu oraz pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP. Leki te są przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi receptor programowanej śmierci PD-1, będący negatywnym regulatorem odpowiedzi immunologicznej [5].

Stosowanie immunoterapeutyków jest niezalecane w przypadku chorych z mutacją EGFR i zgodnie z kryteriami przyjętymi w obowiązującym w Polsce programie lekowym [28], przed zastosowaniem niwolumabu i pembrolizumabu należy najpierw wykluczyć mutację EGFR.

### Leczenie kolejnych linii

U wybranych chorych z progresją choroby po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, pod wpływem której uzyskano obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii z zastosowaniem docetakselu, pemetreksedu, erlotynibu lub kryzotynibu. Stosowanie leków cytotoksycznych w ramach II linii leczenia powinno być ograniczone do pacjentów z dobrym stanem sprawności i bez trwałych powikłań po wcześniejszej chemioterapii. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie *EGFR*, a kryzotynib pacjentom z rearanzacją genu *ALK* [3]. U chorych po niepowodzeniu terapii EGFR-TKI i potwierdzeniu mutacji T790M, w drugiej linii leczenia można stosować ozymertynib [30].

### Radioterapia

Radioterapia przy zastosowaniu wiązki megawoltowej z objęciem guza pierwotnego i zajętych węzłów chłonnych jest użyteczną metodą leczenia paliatywnego u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wskazaniem do paliatywnej radioterapii są również objawowe przerzuty do kości lub ośrodkowego układu nerwowego. W wybranych przypadkach objawów obturacji dróg oddechowych związanych z wewnątrzoskrzelowym wzrostem nowotworu wartościowym paliatywnym postępowaniem może być śródoskrzelowa brachyterapia, resekcja obliterującej masy przy użyciu lasera lub założenie wewnątrzoskrzelowej protezy (stent), przy czym protezowanie można stosować również w przypadku ucisku oskrzela z zewnątrz [3].

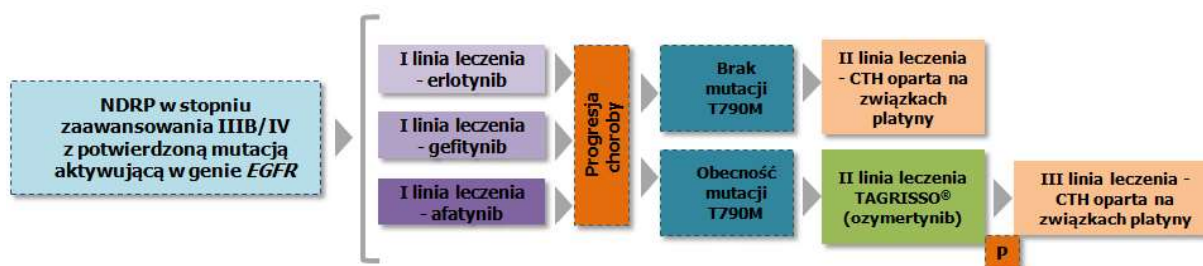
### Leczenie przerzutów

Leczenie przerzutów jest uzależnione od ich miejsca lokalizacji oraz ilości:

- przerzuty do kości - stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu może opóźnić występowanie powikłań kostnych;
- pojedynczy przerzut w nadnerczu – rozważenie wykonania adrenalectomi u pacjentów, u których zaawansowanie zmiany pierwotnej umożliwia całkowitą resekcję;
- pojedynczy przerzut w mózgu – wycięcie zmiany z późniejszym napromieniowaniem; w przypadku braku możliwości wycięcia zmiany w mózgu bądź zastosowania radykalnego leczenia pierwotnego nowotworu w klatce piersiowej w pierwszej kolejności wskazana jest radioterapia przerzutu a następnie leczenie ogniska pierwotnego;
- mnogie przerzuty do mózgu – najczęstszą metodą leczenia pozostaje napromieniowanie całego mózgu (ang. *whole-brain radiation therapy*, WBRT); prawidłowo przeprowadzona radioterapia pozwala na złagodzenie objawów neurologicznych i poprawę jakości życia, szczególnie u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego; WBRT można stosować również jako uzupełnienie po resekcji ogniska przerzutowego;
- pojedyncze ognisko chorobowe w drugim płucu – rozważenie radykalnego postępowania (resekcji lub radioterapii stereotaktycznej), w zależności od umiejscowienia i innych czynników [3].

## Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w leczeniu I i II linii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, z potwierdzoną mutacją aktywującą EGFR

W ciągu ostatnich lat dokonał się znaczący postęp w leczeniu ukierunkowanym niedrobnokomórkowego raka płuc i obecnie w I linii leczenia chorych z mutacjami genu *EGFR* nie stosuje się standardowej chemioterapii. W ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, pacjenci we wnioskowanej populacji leczenia są erlotynibem, gefitynibem czy afatynibem w ramach programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia: B6 oraz B63 [21], [28] (omówienie kryteriów włączenia do tych programów zostało szczegółowo omówione w rozdziale 2.6.2 oraz 4.1). Po niepowodzeniu leczenia I linii z zastosowaniem erlotynibu, gefitynibu czy afatynibu, chorzy, w przypadku potwierdzenia nabycia mutacji T790M, mają możliwość rozpoczęcia w II linii leczenia terapii ozymertynibem (od 2017 roku), a w przypadku braku mutacji T790M – konwencjonalnej chemioterapii opartej na związkach platyny (Rysunek 10). W przypadku progresji w czasie II linii leczenia z zastosowaniem ozymertynibu, w ramach III linii leczenia możliwe jest zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny.



Rysunek 10. Uproszczony schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIIB/IV, z potwierdzoną mutacją aktywującą EGFR. P - progresja choroby, CTH – chemioterapia.

### 2.6.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH PO TERAPII

W trakcie leczenia ważne jest monitorowanie występujących powikłań, stanu ogólnego chorego a także odpowiedzi na zastosowaną terapię. Ocena wyników leczenia przeprowadza się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, które szczegółowo przedstawiono w Aneksie, w Rozdziale 9.6 (Tabela 31, Tabela 32 i Tabela 33) [3], [27].

Po zakończeniu terapii należy dokonywać systematycznej kontroli w celu wykrycia wznowy/progresji czy powikłań leczenia choroby nowotworowej. U chorych na raka płuca, leczonych z radykalnym założeniem, w ciągu pierwszych 24 miesięcy po radykalnym leczeniu zaleca się wykonywanie badania rentgenograficznego i tomografii komputerowej klatki piersiowej, naprzemiennie co 3 miesiące, obu badań naprzemiennie w odstępach 6-miesięcznych przez kolejne 3 lata, a następnie tomografii komputerowej co 12 miesięcy. Nie ma wskazań do aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów

w innych narządach (jama brzuszna, mózg). U chorych leczonych paliatywnie schemat badań kontrolnych powinien być zindywidualizowany [3].

## 2.6.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2018 roku [28], w Polsce w terapii nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc (C34) refundowany jest szereg substancji czynnych, których zestawienie zaprezentowano w Tabeli 17.

**Tabela 17. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) [28].**

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)	Karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotidum, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan (doustny, wstrzyknięcie), winblastyna, winkrystyna, winorelbina
	<b>Pemetreksed</b> - przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gruczolakoraka płuca lub</li> <li>2) wielkokomórkowego raka płuca lub</li> <li>3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;</li> </ol> - w stopniu zaawansowania IIIB (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).
Leki stosowane w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.	<b>Erlotinib, gefitynib</b> – leczenie I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej niepoddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub II linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) - mutacja w genie <i>EGFR</i> .  Podstawowe kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raka gruczolowego lub raka wielkokomórkowego lub</li> <li>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczolowego lub raka wielkokomórkowego lub</li> <li>d) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified – NOS</i>);</li> </ol> </li> <li>- obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i>;</li> <li>- zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</li> <li>- wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ul>
	<b>Ozymertynib</b> – leczenie II linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) - mutacja T790M w genie <i>EGFR</i> .  Najważniejsze kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raka gruczolowego lub raka wielkokomórkowego lub</li> </ol> </li> </ul>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
	<p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego NOS;</p> <p>- progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>;</p> <p>- obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i>;</p> <p>- wiek powyżej 18. roku życia.</p> <p><b>Kryzotynib</b> – II lub III linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <p>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka;</p> <p>- rozpoznanie wymienionego nowotworu w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p> <p>- obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridisation</i> – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>new-generation sequencing</i> – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu;</p> <p>- progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia po poprzednim leczeniu systemowym (chemioterapia wielolekowa z udziałem chodnej platyny lub monoterapii);</p> <p>- wiek powyżej 18 roku życia.</p> <p><b>Pembrolizumab</b> – leczenie I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) – ekspresja PDL1 <math>\geq</math> 50%.</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <p>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>- obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263;</p> <p>- wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS;</p> <p>- zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;</p> <p>- wiek powyżej 18. roku życia.</p> <p><b>Niwolumab</b> – leczenie II linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu – niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 w raku płaskonabłonkowym).</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <p>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym;</p> <p>- wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS;</p> <p>- zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>- wiek powyżej 18. roku życia.</p>
<p><b>Leki stosowane w ramach programu lekowego B63 „ Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD 10 C34)”</b></p>	<p><b>Afatynib</b> - leczenie I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego), z mutacją w genie <i>EGFR</i></p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <p>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego NOS;</p> <p>- potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i>;</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
	<p>- zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>- brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania (z wyłączeniem chemioterapii uzupełniającej);</p> <p>- wiek powyżej 18 roku życia.</p> <p><b>Nintedanib</b> – leczenie II linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <p>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczołakoraka;</p> <p>- zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>- wiek powyżej 18. roku życia.</p>

*EGFR* - gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal growth factor receptor gene*); *ALK* - gen kodujący kinazę anaplastycznego chłoniaka (ang. *Anaplastic lymphoma kinase gene*); NOS – niedrobnokomórkowy rak płuca bez ustalonego podtypu (ang. *Not otherwise specified*); PLD 1- ligand receptora zaprogramowanej śmierci-1 (ang. *Programmed death receptor-1 ligand*).

Aktualnie funkcjonują dwa programy lekowe dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca: B6 oraz B63 [28]. W ramach powyższych programów lekowych ze środków publicznych finansowane są:

- w I linii leczenia NDRP [28]:
  - erlotynib, gefitynib oraz afatynib - u pacjentów z potwierdzonymi mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*;
  - pembrolizumab - u pacjentów z ekspresją PDL1  $\geq 50\%$  i wykluczeniem mutacji w genie *EGFR* oraz rearanzacji genu *ALK*;
- w II linii leczenia NDRP:
  - erlotynib oraz gefitynib - u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu i mutacjami w genie *EGFR*;
  - ozymertynib - u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu i mutacją T790M w genie *EGFR*;
  - kryzotynib - u pacjentów z potwierdzoną obecnością rearanzacji w genie *ALK* (z progresją po zastosowaniu chemioterapii w I linii leczenia po uprzednim leczeniu systemowym);
  - niwolumab - u pacjentów z nowotworem o typie płaskonabłonkowym (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu), niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 i wykluczeniem mutacji w genie *EGFR* oraz rearanzacji genu *ALK*;



- o nintedanib - u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu.

**Ozymertynib** jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego NFZ B.6 – „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w terapii II linii niedrobnokomórkowego raka płuca (u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) i z mutacją T790M w genie *EGFR* [28], a więc innym wskazaniu niż wnioskowane w ramach niniejszej analizy.

Należy zaznaczyć, że obecnie programy lekowe nie zaspokajają wszystkich potrzeb medycznych pacjentów z NDRP - nie zapewniają leczenia w przypadku oligoprogresji, szczególnie do ośrodkowego układu nerwowego. Nie ma możliwości włączenia innego typu terapii i powrotu pacjenta do leczenia w programie lekowym, jak również możliwości korzystania z leków w sytuacji uzyskania dalszych korzyści z terapii np. gdy rozpoznana jest mikroprogresja wg kryteriów RECIST, a pacjent dalej odnosi dużą korzyść z leczenia.

## **2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (GIN);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Guideline Clearinghouse (NGC);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);
- zasoby internetowe;

a także strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polskiej Unii Onkologii (PUO);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);



- 
- American Cancer Society (ACS);
  - National Cancer Institute (NCI)
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO).

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie, opublikowane po 2013 roku i dotyczące leczenia I linii niedrobnokomórkowego raka płuca, z potwierdzonymi mutacjami *EGFR*.

**Tabela 18. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsiazanego niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzonymi mutacjami w genie *EGFR* (aktualizacja: grudzień 2018).**

Kraj/ Region/ Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polska [3]	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	2014 (aktualizacja)	<p>Leczenie chorych z uogólnionym NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CTH, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu – EGFR-TKI (gefitynibu w dobowej dawce 250 mg, erlotynibu w dobowej dawce 150 mg lub afatynibu w dobowej dawce 40 mg), paliatywnej RTH lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> i jeśli jej nie stwierdzono, rearanżacji genu <i>ALK</i>. Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu można rozważyć, na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu, zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska. Postępowanie paliatywne należy rozważyć w przypadku udokumentowania pierwotnego lub wtórnego uogólnienia, niezależnie od występowania objawów klinicznych.</p> <p>Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, uniemożliwiających dalsze leczenie. W przypadku progresji ograniczonej do jednej zmiany przy jednoczesnym utrzymywaniu się odpowiedzi w pozostałych ogniskach choroby zasadnione może być kontynuowanie leczenia inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR, pod warunkiem możliwości podjęcia skutecznego leczenia miejscowego zmiany wykazującej cechy progresji.</p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>.</b></p>
Polska [29]	Grupa Ekspertów	2018	<p>Zidentyfikowane wytyczne odnoszą się do badań przesiewowych, diagnostyki i wczesnego wykrywania raka płuca.</p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>.</b></p>
Europa [105]	European Society of Medical Oncology (ESMO)	2018	<p><b>Pacjenci z mutacją genu <i>EGFR</i> – I linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rekomendowane jest stosowanie EGFR-TKI, w tym erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu [poziom dowodów I, stopień rekomendacji A], przy czym żaden z tych leków nie bardziej preferowany od pozostałych [poziom dowodów IV, stopień rekomendacji C];</li> <li>- dakomitynib będzie dodany do listy po dopuszczeniu przez FDA i EMA [poziom dowodów I, stopień rekomendacji A];</li> </ul> <p><b>- ozymertynib stanowi obecnie opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacjami aktywującymi EGFR [poziom dowodów I, stopień rekomendacji A];</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy rozważyć stosowanie EGFR-TKI niezależnie od parametrów klinicznych, w tym stanu sprawności pacjenta, płci, ekspozycji na tytoń, histologii i linii leczenia [poziom dowodów I, stopień rekomendacji A];</li> <li>- erlotynib/bewacyzumab stanowią opcję leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z mutacją <i>EGFR</i> [poziom dowodów II, stopień rekomendacji B];</li> <li>- dodanie karboplatyny i pemetreksedu do gefitynibu stanowi opcję pierwszego rzutu u pacjentów z guzami z mutacją <i>EGFR</i> [poziom dowodów I, stopień rekomendacji B; terapia niezatwierdzona przez EMA];</li> <li>- pacjenci z progresją radiologiczną, ale z utrzymującą się korzyścią kliniczną mogą kontynuować stosowanie EGFR-TKI [poziom dowodów II, stopień rekomendacji A];</li> </ul>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>- u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, mutacją <i>EGFR</i> i zlokalizowana, odległą progresją choroby oraz utrzymującą się ogólnoustrojową kontrolą choroby, można rozważyć kontynuację leczenia za pomocą <i>EGFR</i>-TKI w połączeniu z miejscową terapią progresywnych miejsc przerzutów [poziom dowodów III, stopień rekomendacji B].</p> <p><i>Poziomy dowodów:</i> I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III –prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <i>Stopnie rekomendacji:</i> A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...); opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</p>
Ameryka [30]	American Cancer Society (ACS)	2018	<p><b>W leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami w genie <i>EGFR</i> zalecane jest stosowanie preparatów <i>EGFR</i>-TKI w monoterapii: erlotynibu, gefitynibu, afatynibu lub ozymertynibu.</b> Erlotynib może być ponadto stosowany u chorych bez mutacji <i>EGFR</i> w przypadku niepowodzenia chemioterapii. <b>W przypadku niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia mutacji T790M w genie <i>EGFR</i>, zalecane jest stosowanie ozymertynibu.</b> U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP można zastosować nectinumumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko <i>EGFR</i>. Nectinumumab może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym, płaskonabłonkowym NDRP.</p>
USA [31]	National Cancer Institute (NCI)	Brak danych	<p><b>W ramach I linii leczenia u pacjentów z nowotworem w IV stopniu zaawansowania, z mutacją <i>EGFR</i> można stosować monoterapię za pomocą preparatów <i>EGFR</i>-TKI (erlotynibu, gefitynibu, afatynibu).</b> Terapia <i>EGFR</i>-TKI u pacjentów z NDRP z mutacją <i>EGFR</i> poprawia przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ale nie przeżycie całkowite (OS). Dodatkowo terapia <i>EGFR</i>-TKI ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. W badaniach wykazano, że inhibitory kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> (gefitynib lub erlotynib) są lepsze od chemioterapii połączonej z platyną, jako początkowe leczenie NDRP z mutacją <i>EGFR</i>.</p> <p><b>Autorzy wytycznych wskazują, że w przypadku pacjentów po niepowodzeniu leczenia za pomocą <i>EGFR</i>-TKI i wykryciu mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> korzyści kliniczne przynosi stosowanie ozymertynibu.</b></p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywowującą w genie <i>EGFR</i>.</b></p>
USA [104]	National Comprehens ive Cancer Network (NCCN)	2018	<p><b>W przypadku pacjentów z NDRP i obecnością mutacji aktywujących genu <i>EGFR</i> potwierdzonej przed rozpoczęciem leczenia, w ramach I linii terapii zaleca się stosowanie preparatów <i>EGFR</i>-TKI. Preferowaną opcją w leczeniu I linii pacjentów z NDRP, z mutacją aktywowującą w genie <i>EGFR</i> jest ozymertynib, obok erlotynibu, gefitynibu, afatynibu i dakomitynibu (kategoria 1).</b> W przypadku, gdy mutacja aktywowująca <i>EGFR</i> zostanie wykryta w czasie terapii systemowej, należy dokończyć rozpoczętą terapię lub przerwać i rozpocząć leczenie ukierunkowane z zastosowaniem erlotynibu, gefitynibu, afatynibu lub dakomitynibu, przy czym preferowaną opcją jest terapia ozymertynibem.</p> <p><b>U pacjentów z progresją choroby mimo stosowania preparatów <i>EGFR</i>-TKI (erlotynibu, gefitynibu, afatynib czy dakomitynibu), i po wystąpieniu mutacji T790M w genie <i>EGFR</i>, w ramach II linii leczenia zaleca się stosowanie ozymertynibu (kategoria 1).</b></p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Ameryka [32]	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2018	Zidentyfikowane wytyczne nie dotyczą leczenia pacjentów z rakiem płuca, a metod stosowanych do wykrywania mutacji w genie <i>EGFR</i> .  <b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>.</b>
Ameryka [33]	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2017	<b>W I linii leczenia NDRP u pacjentów z mutacją aktywującą genu <i>EGFR</i> rekomendowane jest stosowanie preparatów EGFR-TKI: erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu (Jakość dowodów: wysoka; stopień rekomendacji: silny).</b>  U chorych z mutacjami aktywującymi w genie <i>EGFR</i> , z progresją choroby po I linii leczenia za pomocą EGFR-TKI i obecnością mutacji T790M zalecane jest stosowanie w II linii leczenia ozymertynibu (Jakość dowodów: wysoka; stopień rekomendacji: silny).  <b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>.</b>
Belgia [34]	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)	2013	Wytyczne podkreślają konieczność oceny statusu mutacji genu <i>EGFR</i> przy zastosowaniu odpowiednio czułych i zwalidowanych metod u wszystkich pacjentów z nienabłonkowym NDRP lub chorych z mieszanym płaskonabłonkowym/nieplaskonabłonkowym NDRP, którzy nigdy nie palili tytoniu/palili niewiele. <b>W I linii leczenia u pacjentów z potwierdzoną mutacją <i>EGFR</i> i zaawansowanym nienabłonkowym NDRP zaleca się stosowanie preparatów EGFR-TKI ze względu na lepszą tolerancję (Jakość dowodów: wysoka; poziom rekomendacji: umiarkowany).</b>  W sytuacji, gdy EGFR-TKI nie jest stosowany w czasie terapii I linii u chorych z mutacjami aktywującymi <i>EGFR</i> , rekomendowane jest rozpoczęcie stosowania EGFR-TKI w ramach terapii podtrzymującej lub w ramach II linii leczenia (Jakość dowodów: wysoka; poziom rekomendacji: umiarkowany).  <b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>.</b>  <u>Jakość dowodów:</u> wysoka – w oparciu badania RCT bez istotnych ograniczeń lub silne dowody z badań obserwacyjnych, silne przekonanie, że efekt w rzeczywistej praktyce klinicznej pokrywa się z oszacowanymi; umiarkowana – w oparciu badania RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, ograniczenia metodologiczne, porównanie pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych, umiarkowane przekonanie w oszacowaniu efektu; efekt rzeczywistym może być bliższy oszacowanemu, ale istnieje możliwość, że wystąpią różnice; niski – w oparciu o badania RCT z ważnymi ograniczeniami lub badania obserwacyjne, serie przypadków - ograniczone prawdopodobieństwo uzyskania oszacowanego efektu w rzeczywistej praktyce, rzeczywisty efekt może się znacząco różnić od szacowanego; bardzo niski – w oparciu o badania RCT z ważnymi ograniczeniami lub badania obserwacyjne, serie przypadków; efekt rzeczywisty może się zasadniczo różnić od oczekiwanego. <u>Siła rekomendacji:</u> silna – pożądane efekty ocenianej interwencji znacznie przewyższają działania niepożądane (interwencja może zostać zastosowana w praktyce) lub działania niepożądane przewyższają korzyści (interwencji nie należy stosować w praktyce); niska – pożądane efekty ocenianej interwencji prawdopodobnie przewyższają działania niepożądane (interwencja prawdopodobnie może zostać zastosowana w praktyce) lub działania niepożądane przewyższają korzyści (interwencji prawdopodobnie nie należy stosować w praktyce).
Wielka Brytania [35]	NICE	2014	Zidentyfikowane wytyczne dotyczą jedynie zastosowania afatynibu, NICE rekomenduje stosowanie afatynibu, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, do leczenia dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w przypadku: - potwierdzenia mutacji w genie <i>EGFR</i> ; - braku wcześniejszej terapii za pomocą inhibitorów EGFR-TKI;

2.7. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Szkocja [36]	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2014	<p>- obniżenia ceny przez producenta leku.</p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>.</b></p> <p>W ramach I linii leczenia wytyczne zalecają <b>monoterapię preparatami EGFR-TKI</b>, u pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IIIIB i IV i z obecnością aktywującej mutacji w genie <i>EGFR</i>. Stosowanie dodatkowo leczenia systemowego (w skojarzeniu z EGFR-TKI) nie przynosi korzyści i nie powinno być stosowane (siła rekomendacji A).</p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>.</b></p> <p>Siła rekomendacji A: oparte na co najmniej 1 metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub badaniu RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego i dokładnie odpowiadające analizowanej populacji lub oparte na materiale składającym się głównie z badań o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, dotyczących bezpośrednio ocenianej populacji i w których wyniki są spójne.</p>

CTH – chemioterapia; RTH – radioterapia; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego; EGFR-TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu; RCT – randomizowane badanie kliniczne.

Przy wyborze leczenia NDRP ma znaczenie stopień zaawansowania choroby oraz status mutacji *EGFR* [3], której obecność powinna być potwierdzona przy zastosowaniu odpowiednio czułych i zwalidowanych metod [34]. Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej w ramach I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, u pacjentów z potwierdzoną mutacją genu *EGFR* (aktywującą) zalecają stosowanie leczenia ukierunkowanego za pomocą preparatów EGFR-TKI [3], [30], [31], [34], [33], [35], [36], [104], [105].

Większość rekomendacji [3], [31], [33], [34], [35], [36] nie odniosła się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie *EGFR*, co wynika z faktu, że zostały opublikowane przed zarejestrowaniem tego leku w analizowanym wskazaniu. Natomiast **wszystkie najnowsze i zaktualizowane wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane w 2018 roku: ACS [30], NCCN [104] oraz ESMO [105] rekomendują stosowanie ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą *EGFR*. W opracowaniu NCCN podkreślono ponadto, że spośród EGFR-TKI, ozymertynib jest preferowaną opcją w ramach terapii początkowej.**

Spośród pozostałych preparatów z grupy EGFR-TKI w analizowanym wskazaniu, zalecane jest stosowanie erlotynibu [3], [30], [31], [33], [104], [105] gefitynibu [3], [30], [33], [104], [105] lub afatynibu [3], [30], [31], [35], [104], [105] a w wytycznych [104] – również dakomitynibu, przy czym żaden z wymienionych leków nie został uznany za bardziej skuteczny od pozostałych. W przypadku, gdy mutacja w genie *EGFR* zostanie potwierdzona w czasie stosowania standardowej chemioterapii w ramach pierwszej linii leczenia, należy kontynuować rozpoczęte leczenie, a następnie pacjentom, którzy osiągnęli kontrolę choroby zaoferować terapię podtrzymującą z zastosowaniem EGFR-TKI, a chorym po progresji choroby leki z grupy EGFR-TKI w ramach drugiej linii leczenia [34], [104].

## **2.8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA**

Pomimo postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją genu *EGFR*, wyniki terapii wciąż pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są znacznie niższe niż w przypadku innych typów nowotworów [90], [91]; ponadto:

- stosowane Standardowe EGFR-TKI (erlotynib, afatynib, gefitynib) w porównaniu do chemioterapii, w istotny sposób wydłużają czas przeżycia wolny od progresji choroby, jednakże nie wpływają znacząco na wydłużenie przeżycia całkowitego [93], [94], [95];
- terapia Standardowymi EGFR-TKI (erlotynibem, afatynibem, gefitynibem) wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia toksyczności, w szczególności skórnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych w obrębie układu pokarmowego [42], [43], [44];



- 50-60% pacjentów leczonych standardowymi EGFR-TKI, w ciągu średnio 9-12 miesięcy nabywa oporność na leczenie z powodu wystąpienia mutacji T790M [9];
- w przypadku niepowodzenia I linii leczenia następuje znaczne obniżenie jakości życia pacjentów, ponadto nie u wszystkich jest możliwa zastosowania leczenia kolejnych linii;
- istotny problem stanowi skuteczne leczenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, które często pojawiają się w przebiegu zaawansowanego NDRP i negatywnie wpływają na komfort życia chorych, utrudniając codzienne funkcjonowanie.

**Tabela 19. Porównanie wskaźników przeżycia pomiędzy standardowymi EGFR-TKI (erlotynibem, gefitynibem, afatynibem) a chemioterapią [93]-[96].**

Punkt końcowy	Badanie o akronimie IPASS [96]		Badanie o akronimie ENSURE [94]		Badanie o akronimie LUX-Lung3 [93], [95]	
	Gefitynib N=132	CTH* N=129	Erlotynib N=110	CTH* N=107	Afatynib N=230	CTH* N=115
PFS	9,5 miesiąca	6,3 miesiąca	11,0 miesiące	5,5 miesiąca	11,07 miesiąca	6,7 miesiąca
	HR=0,48; 95% CI: 0,36–0,64; p<0,001		HR=0,34; 95% CI: 0,22 – 0,51; p<0,0001		HR=0,49; 95% CI: 0,37–0,65; p<0,001	
OS	21,6 miesiąca	21,9 miesiąca	26,3 miesiąca	25,5 miesiąca	28,2 miesiąca	28,2 miesiąca
	HR=1,00; 95% CI: 0,76–1,33; p=0,990		HR=0,91; 95% CI: 0,63–1,31; p=0,607		HR=0,88; 95% CI: 0,66–1,17; p=0,39	

\*Chemioterapia oparta na związkach platyny; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); CI – przedział ufności.

Wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych wskazują, że skuteczność Standardowych EGFR-TKI tj. erlotynibu, gefitynibu i afatynibu, w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP, z mutacjami EGFR jest taka sama [109], [110], [111], [112]. Ponadto brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności klinicznej pomiędzy afatynibem a erlotynibem czy gefitynibem w analizowanym wskazaniu podkreślono w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [113], rekomendacjach Prezesa [55] oraz Rady Przejrzystości AOTMiT [54] jak również w ocenie afatynibu przeprowadzonej przez NICE [114].

**Tabela 20. Porównanie skuteczności klinicznej pomiędzy Standardowymi EGFR-TKI (erlotynibem, gefitynibem, afatynibem) – dane z przeglądów systematycznych.**

Referencja	Najważniejsze wnioski
<b>Haspinger 2015 [109] – przegląd systematyczny z metaanalizą</b>	Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) pomiędzy: - erlotynibem a gefitynibem; - erlotynibem a afatynibem; - gefitynibem a afatynibem.
<b>Zhang i wsp. 2018 [110] – przegląd systematyczny z metaanalizą</b>	Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy erlotynibem a gefitynibem w zakresie: PFS, OS, ORR oraz wskaźnika kontroli choroby.
<b>Haaland i wsp. 2014 [111] – przegląd systematyczny z metaanalizą</b>	Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS, OS oraz wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika kontroli choroby pomiędzy: - erlotynibem a gefitynibem; - erlotynibem a afatynibem; - gefitynibem a afatynibem.



Referencja	Najważniejsze wnioski
<b>Batson i wsp. 2017 [112] - przegląd systematyczny z metaanalizą</b>	Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy: - erlotynibem a gefitynibem; - erlotynibem a afatynibem; - gefitynibem a afatynibem.

### 3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®; tabletki powlekane) w monoterapii, w ramach leczenia pierwszej linii (pierwszego rzutu) dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR [2].

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) może być również stosowany w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR [2].

Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 2.02.2016 roku, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR [2]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że ozymertynib jest najszybciej zarejestrowanym lekiem w historii – od momentu podania pierwszej dawki pacjentowi w ramach badania klinicznego minęły niecałe 3 lata. FDA nadała terapii status przełomowej i oceniała lek w trybie przyspieszonym, podobnie jak EMA. Ponadto w czerwcu 2018 roku, z uwagi na pozytywne wyniki badania o akronimie FLAURA, wskazanie rejestracyjne zostało rozszerzone o leczenie I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie EGFR [2], [46].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) nadała ozymertynibowi w 2014 roku status leku sierocego, w terapii pacjentów z NDRP z mutacją w genie *EGFR* [38].

Ozymertynib jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory, prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI (Rysunek 11) [2], [45]. W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych NDRP z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość (mutacjami aktywującymi) oraz z mutacją T790M (pozorne IC<sub>50</sub>s od 6 nM do 54 nM wobec ufosforylowanego EGFR). Takie oddziaływanie prowadzi do zahamowania wzrostu komórek, lecz wykazuje istotnie mniejszą aktywność wobec EGFR w komórkach

linii dzikich (pozorne  $IC_{50}$  od 480 nM do 1,8  $\mu$ M wobec ufosforylowanego EGFR). Podanie ozymertynybu doustnie prowadzi do zmniejszenia guza nowotworowego zarówno w przypadku heteroprzeszczepu komórek NDRP z mutacjami EGFRm oraz T790M, jak i w przypadku modeli raka płuca u myszy transgenicznych [2]. **Skuteczność kliniczną ozymertynybu została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, zarówno w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z najczęstszymi mutacjami aktywującymi EGFR (L858R, ex19del) jak również mutacjami aktywującymi rzadziej występującymi (G719X, L861Q, G719A/C/D/S/X) [2], [107], [108].**

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed jego zastosowaniem należy potwierdzić lub wykluczyć obecność mutacji w genie *EGFR* w materiale z guza lub próbkach osocza z użyciem walidowanej metody testowej [2].

Zalecana dawka ozymertynybu wynosi 80 mg, raz na dobę, codziennie o tej samej porze bez związku z przyjmowaniem posiłków. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności terapii. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) należy przyjąć tę dawkę, z wyjątkiem sytuacji, gdy planowy czas przyjęcia kolejnej dawki przypada w okresie do 12 godzin od czasu zauważenia opuszczenia dawki. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku. W przypadku konieczności redukcji dawki Tagrisso® (ozymertynybu), dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę [2].

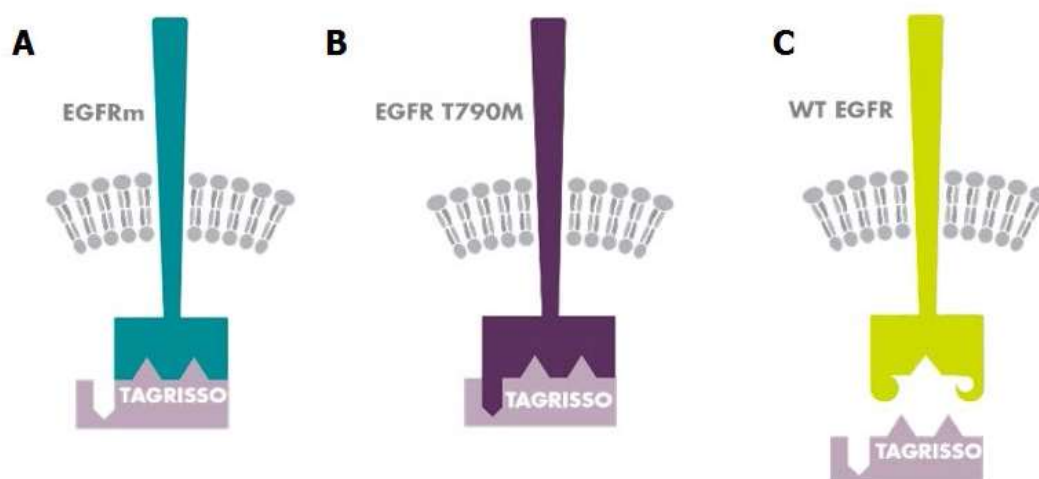
Szczegółowe wytyczne dotyczące redukcji dawki znajdują się w Aneksie (Rozdz. 9.7) do niniejszego opracowania oraz w Charakterystyce produktu leczniczego Tagrisso® [2].

#### Porównanie działania ozymertynybu z innymi EGFR-TKI

Stosowane w praktyce klinicznej odwracalne inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, erlotynib i gefitynib należą do EGFR-TKI pierwszej generacji. Gefitynib jest z kolei nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR, hamującym całą rodzinę receptorów ErbB / ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu (HER), w tym EGFR i HER2, stąd określany jest jako EGFR-TKI drugiej generacji. Ozymertynib ze względu na unikalny, podwójny mechanizm działania, zalicza się do EGFR-TKI 3. generacji – w przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji, nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym EGFR oraz z mutacją T790M, **ale nie z prawidłowym (dzikim typem) EGFR** (Rysunek 11), co wpływa na lepszy profil bezpieczeństwa terapii [45]. Najnowsze wyniki analizy mechanizmów nabytej oporności na EGFR-TKI, przeprowadzonej w oparciu o sekwencjonowanie próbek osocza krwi pobranego przed rozpoczęciem leczenia i po wystąpieniu progresji i/lub zakończenia terapii

u chorych z mutacjami aktywującymi EGFR w badaniu FLAURA, wykazały, że w grupie pacjentów, którzy stosowali standardowe EGFR-TKI, najczęstszą nabytą mutacją warunkującą oporność na leczenie była w 47% przypadków T790M, a w mniejszym stopniu amplifikacja MET (4%) oraz amplifikacja HER2 (2%). **Z kolei pacjenci leczeni ozymertynibem nie nabywali mutacji T790M**, a najczęściej wykrywanymi nabytymi mutacjami warunkującymi oporność były amplifikacja MET (15%) i mutacja C797S (7%), a także amplifikacja HER2, mutacja PIK3CA oraz RAS (2-7%) [106].

**W badaniach przedklinicznych wykazano, że w porównaniu ze standardowymi preparatami EGFR-TKI 1. generacji (erlotynibem, gefitynibem), ozymertynib w większym stopniu przenika przez barierę krew-mózg, co może być szczególnie użyteczne w terapii niezwykle trudnych do leczenia przerzutów NDRP do Ośrodkowego Układu Nerwowego [37].**



**Rysunek 11. Schemat przedstawiający uproszczony mechanizm działania ozymertynibu (produktu leczniczego Tarrisso®): A – hamowanie receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm); B - hamowanie receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z obecną mutacją T790M warunkującą oporność na TKI; C – niska aktywność względem niezmutowanego (WT; dzikiego) EGFR [2], [45].**

### **Skuteczność ozymertynibu w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP w oparciu o dane z ChPL [2] oraz publikacji z wynikami badania FLAURA [100]**

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP bądź z uogólnionym NDRP, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji w genie kodującym EGFR, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego z powodu choroby zaawansowanej, udokumentowano w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie FLAURA [100].

### ***Wpływ ozymertynibu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)***

**Ozymertynib w porównaniu ze standardowymi preparatami EGFR-TKI (erlotynibem, gefitynibem) wykazywał klinicznie istotne i znamienne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 8,7 miesiąca (mediana PFS wynosiła odpowiednio 18,9 miesiąca [95% CI: 15,2; 21,4] i 10,2 miesiąca [95% CI: 9,6; 11,1]  $p<0,001$  oraz redukował o 54% ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu (HR=0,46; 95% CI: 0,37; 0,57;  $p<0,001$ ; NNT=4).**

Pozytywny wpływ ozymertynibu na PFS w porównaniu ze Standardowymi EGFR-TKI był spójny we wszystkich predefiniowanych podgrupach objętych analizą, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na pochodzenie etniczne, wiek, płeć, palenie tytoniu, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w chwili przystąpienia do badania i typ mutacji w genie kodującym EGFR.

W subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN po zastosowaniu ozymertynibu względem standardowych EGFR-TKI wykazano ponadto:

- redukcję o 60% ryzyka progresji (6% vs 15%; RR=0,40; 95% CI: 0,23; 0,68;  $p<0,05$ ; NNT=12);
- redukcję o 53% ryzyka progresji lub zgonu (HR=0,47; 95% CI: 0,30; 0,74;  $p<0,001$ ; NNT=4),
- istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86;  $p=0,014$ ).

Analiza punktów końcowych po progresji choroby wskazywała na korzystny efekt stosowania ozymertynibu na parametr PFS, w kolejnych liniach leczenia - istotne wydłużenie czasu do wystąpienia progresji w czasie drugiej linii leczenia oraz redukcję ryzyka drugiej progresji o 42%

#### ***Wpływ ozymertynibu na przeżycie całkowite (OS)***

**W chwili przeprowadzania okresowej analizy przeżycia całkowitego (przy 25% dojrzałości danych) parametr HR o wartości 0,63 świadczył o przewadze ozymertynibu (95% CI: 0,45, 0,88;  $p=0,0068$ ) względem komparatora, jednak wartość ta nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu znamienności statystycznej ( $p=0,0015$ ). Należy jednak podkreślić, że analiza krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wskazuje na wczesne pojawienie się różnic między grupami i można przypuszczać, że obserwowana już na tym etapie istotna klinicznie przewaga ozymertynibu zostanie zwiększona, a różnica między grupami z pewnością osiągnie predefiniowany poziom istotności statystycznej. Większy odsetek pacjentów leczonych ozymertynibem pozostawał przy życiu po 12 miesiącach i 18 miesiącach terapii (odpowiednio 89% i 83%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi standardowe EGFR-TKI (odpowiednio 83% i 71%).**

**Uzyskane dotychczas dane umożliwiły jednakże ekstrapolację przeżycia całkowitego uczestników badania FLAURA przeprowadzoną na etapie analizy ekonomicznej (parametryczny model przeżycia uwzględniający rozkład Weibull'a; analiza podstawowa) wskazującą, że 5-letnie OS wyniesie: 42,7% w grupie badanej vs 25,9% w grupie kontrolnej, a różnica median OS: 16,8 miesiąca**



### ***Odpowiedź na leczenie i kontrola choroby***

Ozymertynib podobnie, jak Standardowe EGFR-TKI (erlotynib i gefitynib), zapewniał uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie oraz dobrej kontroli choroby, przy czym istotnie wydłużał czas trwania odpowiedzi na leczenie o 8,7 miesiąca (17,2 vs 8,5 miesiąca). Ponadto analizowany lek w porównaniu do komparatorów blisko 3-krotnie zwiększał szansę osiągnięcia kontroli choroby, definiowanej jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby trwającej  $\geq 6$  tygodni (97% vs 92%; OR=2,78; 95% CI: 1,25; 6,78; RB=1,06; 95% CI: 1,01; 1,10;  $p < 0,05$ ; NNT=20).

### ***Wpływ ozymertynibu na jakość życia (QoL)***

Dane zgromadzone od włączenia do badania do miesiąca 9 wykazały podobną poprawę w grupie otrzymującej ozymertynib i w grupie otrzymującej Standardowy EGFR-TKI, w odniesieniu do pięciu predefiniowanych głównych objawów choroby (kaszlu, duszności, bólu w klatce piersiowej, uczucia zmęczenia i utraty łaknienia) z poprawą kaszlu, która osiągnęła ustalony klinicznie istotny punkt odcięcia. **Poprawa jakości życia była podobna pomiędzy grupami, jednak efekt w przypadku ozymertynibu utrzymywał się pomimo dłuższego czasu ekspozycji w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI (mediana czasu ekspozycji 16,2 miesiąca vs 11,5 miesiąca) oraz dłuższego o 8,7 miesiąca (17,2 miesiąca vs 8,5 miesiąca) czasu trwania odpowiedzi na leczenie.**

W obu grupach zgłaszano podobną poprawę w większości domen dotyczących sprawności i globalnej oceny stanu zdrowia/jakości życia wskazując, że ogólny stan zdrowia pacjentów poprawił się.

Do miesiąca 9. nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic między grupą otrzymującą ozymertynib a grupą leczoną standardowym EGFR-TKI, w odniesieniu do sprawności lub jakości życia.

### ***Profil bezpieczeństwa ozymertynibu***

Ozymertynib był ponadto porównywalnie lub lepiej tolerowany przez pacjentów; pomimo dłuższego czasu ekspozycji na lek; niższy odsetek pacjentów otrzymujących ozymertynib doświadczył zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia jak również wymagał redukcji dawki leku czy przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w porównaniu do grupy stosującej Standardowe EGFR-TKI.

Biorąc pod uwagę wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych [109], [110], [111], [112], analiz weryfikacyjnych/opinii AOTMiT [113], [54], [55] oraz oceny przeprowadzonej przez NICE [114] wskazujące, że skuteczność Standardowych EGFR-TKI tj. erlotynibu, gefitynibu i afatynibu, w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP, z mutacjami EGFR jest taka sama, można przyjąć założenie, że wyniki badania FLAURA, uwzględniającego porównanie ozymertynib z erlotynibem/gefitynibem w zakresie skuteczności klinicznej są reprezentatywne także dla porównania ozymertynibu z afatynibem.

**Podsumowując, w porównaniu ze Standardowymi EGFR-TKI, ozymertynib:**

- charakteryzuje się podwójnym mechanizmem działania - zarówno na mutacje aktywujące EGFR jak i mutację T790M warunkującą oporność na Standardowe EGFR-TKI;
- posiada zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, co jest szczególnie istotne w kontekście leczenia przerzutów do OUN, znacznie obniżających życie pacjentów z NDRP;
- istotnie statystycznie wydłuża PFS, w tym również w subpopulacji chorych z przerzutami do OUN;
- w oparciu o modelowanie OS istotnie klinicznie wydłuży przeżycie pacjentów;
- wydłuża czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- powoduje mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, co związane jest z działaniem jedynie na zmutowaną a nie dziką formę genu *EGFR*;
- pomimo dłuższego czasu ekspozycji powoduje porównywalną poprawę jakości życia chorych.

**Biorąc pod uwagę opisane wyżej wyniki badania FLAURA, ozymertynib jest obecnie najlepszą opcją terapeutyczną w 1 linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie EGFR.**



#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z obecnością aktywującej mutacji genu kodującego EGFR, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych/schematów leczenia w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [39] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [40], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

##### **4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Jako potencjalne komparatory dla ozymertynibu stosowanego w I linii leczenia u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji aktywującej genu *EGFR* wybrano wszystkie substancje czynne, których stosowanie w tym wskazaniu jest zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, a także na świecie. Aktualnie standardem leczenia we wnioskowanej populacji jest stosowanie leczenia ukierunkowanego, czyli zastosowanie preparatów z grupy EGFR-TKI [3], [30], [31], [33], [34], [35], [36], [104], [105]: erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu.

Erlotynib oraz gefitynib są odwracalnymi, wysoce swoistymi drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI), natomiast afatynib, podobnie jak ozymertynib, należy do nieodwracalnych EGFR-TKI [5]. Zgodnie z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych:

- **erlotynib** (produkt leczniczy Tarceva®) [42] jest wskazany w:
  - w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami w genie *EGFR*;

- w terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, z aktywującymi mutacjami *EGFR*, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu [42];
- **gefitynib** (produkt leczniczy Iressa®) jest wskazany w:
  - monoterapii u dorosłych pacjentów z NDRP, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją *EGFR* [43];
- **afatynib** (produkt leczniczy Giotrif®) jest wskazany w:
  - leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy EGFR-TKI z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP, z aktywującą mutacją (mutacjami) *EGFR*;
  - leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny [44],

a więc we wskazaniach pokrywających się ze wskazaniem wnioskowanym dla ozymertynibu.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, w ramach przedłożonej analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [40]. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku [28] leki: erlotynib, gefitynib oraz afatynib finansowane są:

- w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” – erlotynib i gefitynib – w I i II linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą w genie *EGFR*;
- w ramach programu lekowego B63 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD 10 C34)” – afatynib - w I linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą w genie *EGFR*,

a więc w populacji, która ściśle odpowiada wnioskowanej dla ozymertynibu.

W ramach katalogu chemioterapii, w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) refundowane ze środków publicznych w Polsce są [28]: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotidum, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan (doustny, wstrzyknięcie), winblastyna, winkrystyna, winorelbina, pemetreksed - większość z tych leków (m.in. cisplatyna, etopozyd, docetaksel, paklitaksel, gemcytabina, karboplatyna) zgodnie z polskimi wytycznymi jest stosowana w leczeniu I linii NDRP w ramach konwencjonalnej chemioterapii, w przypadku braku/nierozpoznania specyficznych mutacji genetycznych [3] - leki te **nie należą do terapii celowanych i nie są wymieniane przez wytyczne w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją aktywującą**

**genu EGFR** [3], [30], [31], [33], [34], [35], [36], [104], [105], stąd nie stanowią odpowiednich komparatorów dla ozymertynibu. W świetle wytycznych postępowania klinicznego jak również programów lekowych B.6 i B.63 zastosowanie innego leczenia niż terapia EGFR-TKI w leczeniu I linii NDRP z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR można uznać za błąd w sztuce lekarskiej.

W ramach programów lekowych B6 i B63 dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca finansowane ze środków publicznych w Polsce są ponadto leki, które ze względu na linię leczenia bądź refundowane szczegółowe wskazania do stosowania nie stanowią komparatorów dla interwencji wnioskowanej (ozymertynibu) [28]:

- kryzotynib – refundowany w II lub III linii leczenia NDRP u pacjentów z reaarancją genu *ALK*;
- pembrolizumab - refundowany w I linii leczenia NDRP u pacjentów z ekspresją PDL1  $\geq 50\%$  i wykluczeniem mutacji z genie *EGFR*;
- niwolumab – refundowany w II linii leczenia NDRP u pacjentów z wykluczeniem mutacji w genie *EGFR*;
- nintedanib – refundowany w II linii leczenia NDRP.

**Tabela 22. Posumowanie wyboru komparatorów dla ozymertynibu spośród leków refundowanych w Polsce w ramach programów lekowych dla NDRP – B6 oraz B63.**

Substancja czynna	Zalecany przez wytyczne do leczenia pacjentów z NDRP z mutacją <i>EGFR</i> [3], [30], [31], [33], [34], [35], [36], [104], [105]	Refundowany w I linii leczenia NDRP	Refundowany u pacjentów z mutacjami aktywującymi <i>EGFR</i>	Ostatecznie wybrany jako komparator dla ozymertynibu
<b>Erlotynib</b>	TAK	TAK	TAK	<b>TAK</b>
<b>Gefitynib</b>	TAK	TAK	TAK	<b>TAK</b>
<b>Kryzotynib</b>	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>Pembrolizumab</b>	NIE	TAK	NIE	NIE
<b>Niwolumab</b>	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>Afatynib</b>	TAK	TAK	TAK	<b>TAK</b>
<b>Nintedanib</b>	NIE	NIE	Brak danych	NIE

**Podsumowując, na interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Tagrisso® (ozymertynib) stosowanym w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji aktywującej genu *EGFR* wybrano następujące preparaty z grupy EGFR-TKI:**

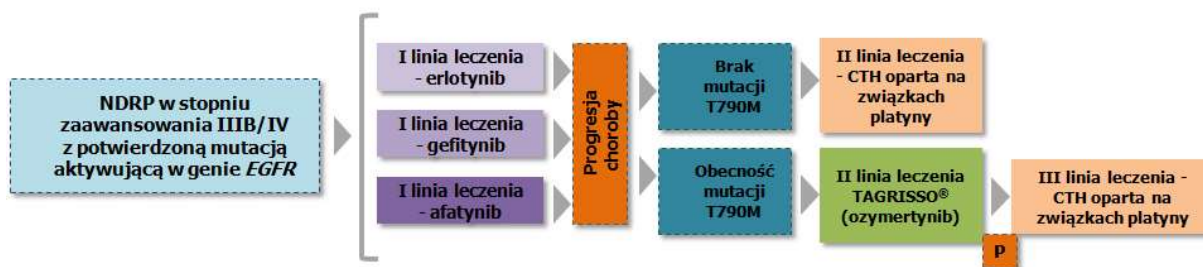
- erlotynib;
- gefitynib;
- afatynib.

Wybór powyższych potencjalnych komparatorów pozostaje zgodny z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce [21]. Charakterystyki komparatorów przedstawiono w Aneksie w Rozdziale 9.7.

**Z uwagi na lepsze wyniki z zakresu skuteczności klinicznej względem Standardowych EGFR-TKI, jak również szeroki zakres działania ozymertynibu, zarówno na komórki z mutacją aktywującą *EGFR* oraz z mutacją warunkującą oporność na standardowe EGFR-TKI 1. i 2. generacji, w przypadku objęcia tego leku finansowaniem ze środków publicznych w Polsce, nastąpiłaby znacząca zmiana schematu leczenia NDRP (Rysunek 12):**

- zastosowanie ozymertynibu w I linii leczenia w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI oznacza:
  - 54% redukcję ryzyka progresji HR=0,46 (95% CI 0,37–0,57)  $p < 0,001$ ;
  - wydłużenie o 8,7 miesiąca czasu do progresji choroby (18,9 vs 10,2 miesiąca);
  - wydłużenie czasu do konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia o 9,7 miesiąca po wystąpieniu progresji (23,5 vs 13,8 miesiąca);
  - 37% redukcję ryzyka śmierci z każdej przyczyny – (HR = 0,63,  $p = 0,007$  nieistotne statystycznie przy 25% dojrzałości danych OS: korzyści kliniczne osiągną nie tylko pacjenci, z mutacjami aktywującymi EGFR, ale także chorzy, u których potencjalnie rozwinęłyby się mutacja T790M w czasie stosowania standardowych EGFR-TKI;
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia/progresji przerzutów do Centralnego Układu Nerwowego w czasie leczenia ozymertynibem w ramach I linii leczenia; obniżenie kosztów wynikających z dodatkowego leczenia takich przerzutów;
- mniejsze wykorzystanie Standardowych EGFR-TKI w ramach I linii leczenia.

Aktualny schemat leczenia NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*

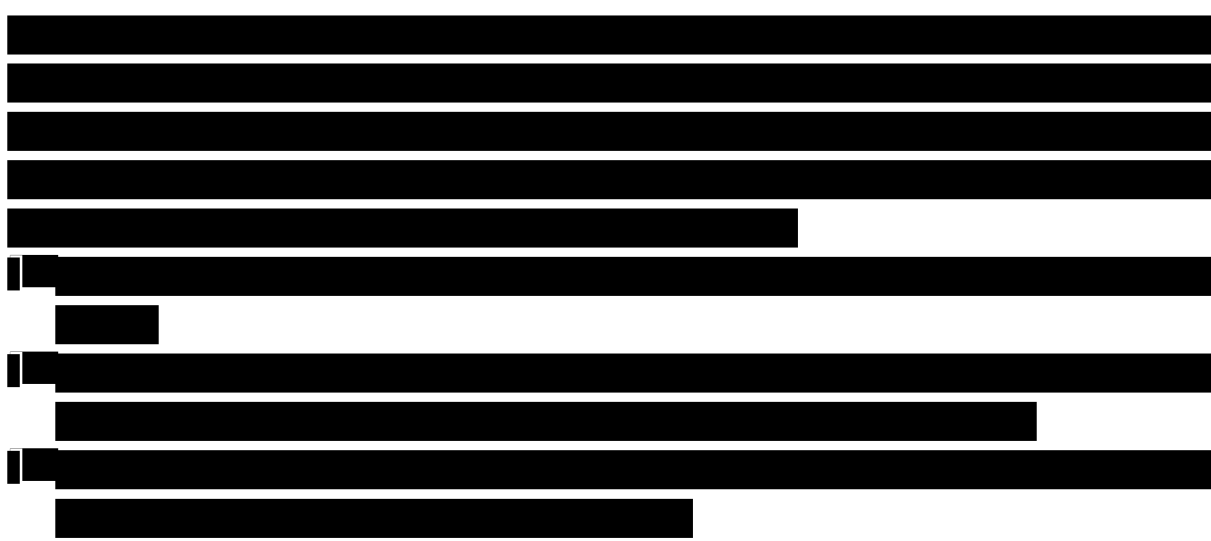


Schemat leczenia NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*, w przypadku refundacji osymertynibu w leczeniu I linii



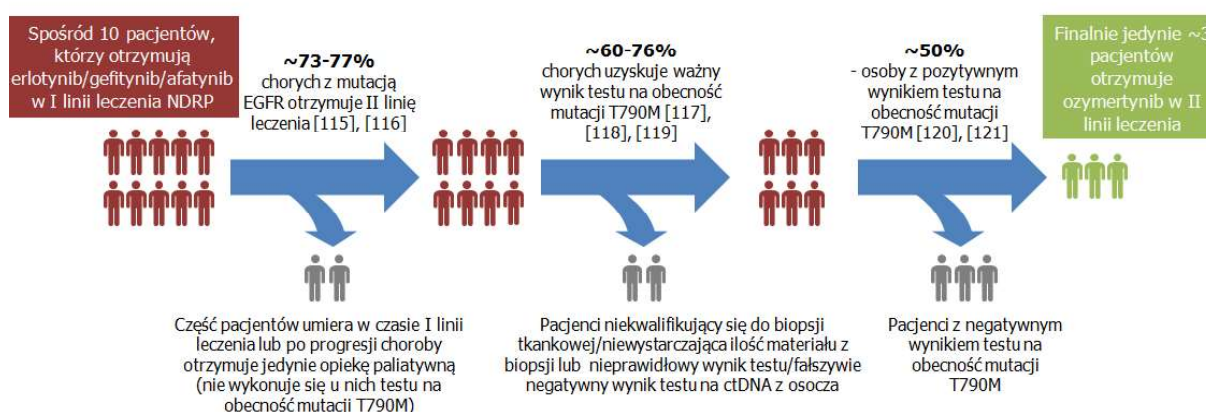
**Rysunek 12. Porównanie aktualnego schematu leczenia NDRP z potwierdzoną mutacją aktywującą EGFR z prawdopodobnym schematem leczenia po wprowadzeniu osymertynibu do leczenia I linii. P – progresja choroby, CTH - chemioterapia.**

Liczne publikacje wskazują, że nie wszyscy pacjenci z NDRP, po progresji choroby w czasie stosowania Standardowych EGFR-TKI otrzymują kolejną linię leczenia [115], [116], [122]. Odsetek chorych u których stosowana jest terapia II linii szacowany jest na 20-30% [115], [116] – spośród tej grupy 60-76% pacjentów uzyskuje wiarygodny wynik testu na obecność mutacji T790M [117], [118], [119], który w około połowie analizowanych przypadków jest pozytywny [120], [121]. Uwzględniając powyżej przytoczone dane, finalnie na 10 chorych z progresją po I linii leczenia Standardowymi EGFR-TKI zaledwie 3 ma szansę otrzymać osymertynib w ramach II linii terapii (Rysunek 12).

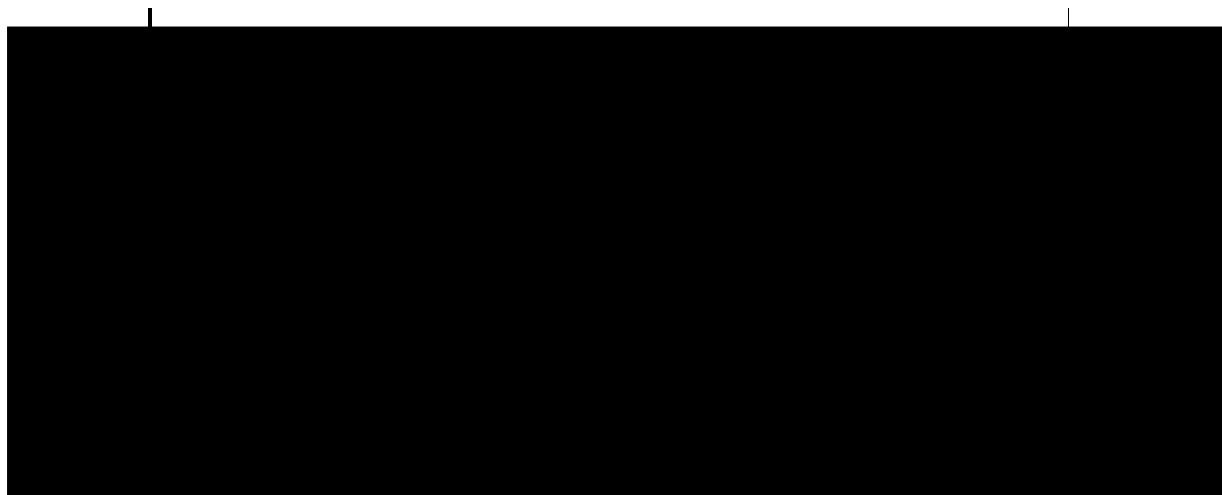




**Z uwagi na to, że finalnie jedynie około 30% (1/3) pacjentów z progresją choroby po terapii standardowymi preparatami z grupy EGFR-TKI otrzymuje aktualnie ozymertynib, w ramach II linii leczenia (Rysunek 12 i Rysunek 14), wprowadzenie tego skutecznego leku w I linii leczenia umożliwiłoby uzyskanie większych korzyści klinicznych u wszystkich pacjentów z mutacjami aktywującymi EGFR, już w początkowych etapach terapii NDRP.**



**Rysunek 13. Schemat przedstawiający odsetek pacjentów, kwalifikujących się do leczenia II linii ozymertynibem – finalnie około 1/3 pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI 1. i 2. generacji otrzymuje ozymertynib w ramach II linii leczenia [115], [116], [117], [118], [119], [120],[121].**



Ponieważ nie ma możliwości przewidzenia, u których pacjentów leczonych standardowymi EGFR-TKI rozwinie się oporność na terapię w postaci mutacji T790M i którzy chorzy przeżyją do rozpoczęcia



ukierunkowanej terapii ozymertynibem w ramach II linii leczenia, **niezwykle ważne jest, aby już w ramach I linii zastosować terapię, która umożliwi osiągnięcie najlepszego efektu terapeutycznego u wszystkich pacjentów.**

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia u chorych z NDRP, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS),
  - czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*);
  - wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; OR)
  - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*; CR)
  - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*; PR),
  - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*; SD),
  - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*; DCR),
  - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie,
  - czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*),
  - głębokość odpowiedzi guza na leczenie (ang. *depth of response*),
  - zgon z jakichkolwiek przyczyn,
  - zmiana jakości życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem,
  - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych,
  - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych,
  - działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - działań/ zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu ( $\geq 3$  stopnia),
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych,
  - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Czas przeżycia całkowitego, będący standardowym parametrem w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowych, może być niedoskonałym narzędziem w ocenie długoterminowych efektów leczenia, ze względu na zakłócenie przez różne czynniki. Wiarygodną ocenę OS utrudniają często: konstrukcja badania klinicznego, konieczność długiego oczekiwania na wyniki, leki stosowane po zakończeniu badania klinicznego czy konieczność objęcia badaniem większej grupy pacjentów



Czas wolny od progresji choroby jest parametrem łatwiejszym do oceny i nie wpływa na niego zastosowanie kolejnych linii leczenia. Ponadto czas wolny od progresji oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych; zgodnie z opinią FDA może być stosowany jako punkt końcowy do oceny działania leku w przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca [97].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W I LINII LECZENIA U CHORYCH Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA, Z MUTACJĄ W GENIE *EGFR*

### 6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (ozymertynibu) oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) stosowanych w monoterapii pierwszej linii u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu *EGFR*.

**Tabela 23. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenia pierwszej linii dorosłych chorych, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu *EGFR* (aktualizacja: grudzień 2018).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [41]	Brak opinii [41]	Brak opinii [41]
Erlotynib [Komparator]	Brak opinii [41]	<b>Pozytywna [50]</b> <b>22.06.2015</b> (nr 93, 94 i 95/2015)	<b>Pozytywna [51]</b> <b>22.06.2015</b> (nr 55/2015)

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) między innymi w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją (aktywującą) genu <i>EGFR</i> w ramach istniejącego programu lekowego i istniejącej grupy limitowej oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><b>Pozytywna z zastrzeżeniem [48]</b>  <b>30.12.2012 r.</b>                      (nr 102, 103, 104/2012)                      Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”. Jednocześnie Rada <b>pozytywnie zaopiniowała</b> finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach rozszerzenia finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, pod warunkiem obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.</p>	<p>Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, między innymi w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu <i>EGFR</i>, i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1085.0, pod warunkiem dalszego obniżenia ceny oraz oceny efektów zdrowotnych po dwóch latach stosowania terapii.</p> <p><b>Pozytywna z zastrzeżeniem [49]</b>  <b>30.10.2012 r.</b>                      (nr 92, 93 i 94/2012)                      Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib), ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (obejmującego leczenie dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, z przerzutami lub miejscowo zaawansowanym, nie poddanych wcześniej leczeniu farmakologicznemu lub którzy przeszli co najmniej jedną linię chemioterapii oraz u których potwierdzono mutację aktywującą w genie <i>EGFR</i>). Jednocześnie Prezes Agencji <b>uznał za zasadne finansowanie</b> produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach rozszerzenia finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie, pod warunkiem obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.</p>
<b>Gefitynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [52]</b> <b>9.06.2011</b> (nr 48/2011)	Brak opinii [41]	<b>Pozytywna [53]</b> <b>9.06.2011</b> (nr 37/2011)

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
	Rada Konsultacyjna uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w pierwszej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego w ściśle określonej populacji pacjentów, u których występuje aktywująca mutacja <i>EGFR</i> , w przypadku finansowania badania diagnostycznego (identyfikującego mutację aktywującą <i>EGFR</i> ) przez płatnika.		Prezes Agencji pozytywnie zarekomendował zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji podkreślił, iż badanie diagnostyczne identyfikujące mutację aktywującą <i>EGFR</i> powinno być finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
<b>Afatynib [Komparator]</b>	Brak opinii [41]	<b>Pozytywna [54] 2.06.2014</b> (nr 161, 162 i 163/2014) Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif® (afatynib), w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR- TKI) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) <i>EGFR</i> w I linii leczenia, pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej cenie, odpowiadającej innym terapiom finansowanym ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.	<b>Pozytywna [55] 2.06.2014</b> (nr 139/2014) Prezes Agencji pozytywnie zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif®(afatinib) jako monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR- TKI) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) <i>EGFR</i> - I linia leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)”.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT nie wydali dotychczas (grudzień 2018) rekomendacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) we wskazaniu obejmującym monoterapię w ramach I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu *EGFR*. Brak stanowiska wynika najprawdopodobniej ze stosunkowo niedawnego zatwierdzenia wnioskowanego wskazania dla

ozymertynibu na terenie Unii Europejskiej (na mocy opinii z dnia 26.04.2018 r. [47] i decyzji z 7.06.2018 r. [46]).

Wszystkie substancje czynne, stanowiące komparatory dla ozymertynibu: erlotynib, gefitynib, afatynib uzyskały pozytywne stanowiska AOTMiT, dotyczące zasadności finansowania ze środków publicznych w Polsce:

- erlotynib w czerwcu 2015 roku uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości [50] oraz Prezesa AOTMiT [51] w I linii leczenia u dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu *EGFR*;
- gefitynib w czerwcu 2011 roku uzyskał pozytywną opinię Rady Konsultacyjnej [52] oraz Prezesa AOTMiT [53] w I linii leczenia u dorosłych chorych, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą w genie *EGFR*;
- afatynib w czerwcu 2014 roku uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości [54] oraz Prezesa AOTMiT [55] w ramach I linii leczenia, w monoterapii, u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) *EGFR*, nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu.

## **6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH**

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (ozymertynib, tabletki powlekane) oraz komparatorów, stosowanych w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu *EGFR*. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenia pierwszej linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu EGFR (aktualizacja: grudzień 2018).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [56]	-
	Erlotynib [Komparator]	<b>Pozytywna [57]</b> PBAC po ponownej ocenie leku zarekomendował finansowanie leku Tarceva® w monoterapii I linii, u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP, z mutacją genu <i>EGFR</i> , z podtypem histologicznym innym niż płaskonabłonkowy lub bez ustalonego podtypu. PBAC uznał, że po zapewnieniu obniżeniu ceny przez producenta leku, erlotynib byłby bardziej efektywny kosztowo u pacjentów z NDRP, z mutacją <i>EGFR</i> (biorąc pod uwagę lepsze wyniki erlotynibu dot. skuteczności leczenia w zakresie PFS, jakości życia czy profilu bezpieczeństwa) w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.	Lipiec 2013
		<b>Negatywna [58]</b> PBAC nie zarekomendował stosowania erlotynibu w I linii leczenia u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, z aktywującą mutacją genu <i>EGFR</i> , w przypadku braku progresji choroby. PBAC uznał koszty stosowania leku za zbyt wysokie a opłacalność kosztową za niepewną.	Lipiec 2012
	Gefitynib [Komparator]	<b>Pozytywna [61]</b> PBAC po ponownej ocenie leku zarekomendował finansowanie gefitynibu w monoterapii I linii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP u chorych z mutacją genu <i>EGFR</i> , po dalszym obniżeniu ceny przez producenta leku, na zasadzie minimalizacji kosztów względem erlotynibu.	Lipiec 2013
		<b>Negatywna 2010 [59], 2012 [60]</b> PBAC nie zarekomendował stosowania gefitynibu w monoterapii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, z aktywującą mutacją genu <i>EGFR</i> . PBAC uznał koszty stosowania leku za zbyt wysokie a opłacalność kosztową za niepewną.	Listopad 2010 Listopad 2012
	Afatynib [Komparator]	<b>Negatywna [64]</b> PBAC nie rekomenduje zawężenia stosowania afatynibu w monoterapii do populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z potwierdzoną delecją eksonu 19 genu <i>EGFR</i> . PBAC uznał, że nie ma wystarczających dowodów na wyższą skuteczność afatynibu w tej subpopulacji pacjentów, nad erlotynibem lub gefitynibem.	Lipiec 2015
		<b>Pozytywna [62]</b> PBAC rekomenduje stosowanie afatynibu pod warunkiem zrównania kosztów z erlotynibem. PBAC rekomenduje następujące kryteria dla leczenia afatynibem: monoterapia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (niepłaskonabłonkowy lub bez ustalonego typu NOS) z mutacją aktywującą <i>EGFR</i> , stan sprawności WHO/ECOG 0-2, brak oznak progresji	Lipiec 2013

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		choroby. Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji choroby.	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]</b>	<b>Pozytywna [102]</b> CADTH wstępnie rekomenduje finansowanie ozymertynibu (Tagrisso®) w leczeniu I linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutującym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją EGFR (delecją eksonu 19 [ex19del] lub L858R) <u>pod warunkiem</u> : - poprawienia efektywności kosztowej do odpowiedniego poziomu; - wykonalności zmian w ramach analizy wpływu na budżet (BIA).	Listopad 2018
	<b>Erlotynib [Komparator]</b>	Brak opinii [65]	-
	<b>Gefitynib [Komparator]</b>	Brak opinii [65]	-
	<b>Afatynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [66]</b> CADTH rekomenduje stosowanie afatynibu jako alternatywy dla gefitynibu, w sytuacji uzyskania akceptowalnego poziomu efektywności kosztowej, w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem płuc i mutacjami EGFR oraz stanem sprawności chorych 0-1 w skali ECOG.	Maj 2014
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii (opinia w przygotowaniu) [67]	-
	<b>Erlotynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [68]</b> NICE rekomenduje stosowanie erlotynibu w pierwszej linii leczenia u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, w sytuacji gdy producent obniży cenę leku.	Czerwiec 2012
	<b>Gefitynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [69]</b> NICE rekomenduje stosowanie gefitynibu w pierwszej linii leczenia u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, w sytuacji gdy producent obniży cenę leku.	Lipiec 2010
	<b>Afatynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [70]</b> NICE rekomenduje stosowanie afatynibu w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, nie leczonych wcześniej EGFR-TKI, w sytuacji gdy producent obniży cenę leku.	Kwiecień 2014
Scottish Medicines Consortium (SMC)	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [71]	-
	<b>Erlotynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [72]</b> SMC rekomenduje stosowanie erlotynibu w pierwszej linii leczenia u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutującym NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR.	Grudzień 2011 (data publikacji)
	<b>Gefitynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [73]</b> SMC rekomenduje stosowanie gefitynibu u dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym	Grudzień 2015 (data publikacji)



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR, jedynie u pacjentów wcześniej nieleczonych EGFR-TKI.	
	<b>Afatynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [74]</b> SMC rekomenduje stosowanie afatynibu w monoterapii u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR, u pacjentów którzy wcześniej nie byli leczeni EGFR-TKI.	Marzec 2014 (data publikacji)
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE (we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NRDP, z mutacjami aktywującymi EGFR) [102]	Lipiec 2018
	<b>Erlotynib [Komparator]</b>	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE (we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NRDP, z mutacjami aktywującymi EGFR) [76].	Wrzesień 2011
	<b>Gefitynib [Komparator]</b>	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE (we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NRDP, z mutacjami aktywującymi EGFR) [77].	Maj 2009
	<b>Afatynib [Komparator]</b>	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE (w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów nie stosujących wcześniej EGFR-TKI, z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR) [78].	Sierpień 2013
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [79]	-
	<b>Erlotynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [80]</b> HAS rekomenduje stosowanie erlotynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR.	Czerwiec 2012
	<b>Gefitynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [81]</b> HAS rekomenduje stosowanie gefitynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR.	Wrzesień 2015
	<b>Afatynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [82]</b> HAS rekomenduje stosowanie afatynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR.	Luty 2014
<b>Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</b>	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Opinia w przygotowaniu – spodziewana data publikacji – styczeń 2019 [103]	-
	<b>Erlotynib [Komparator]</b>	Brak opinii [84]	-
	<b>Gefitynib [Komparator]</b>	Brak opinii [84]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	<b>Afatynib [Komparator]</b>	<b>Pozytywna [85]</b> G-Ba rekomenduje stosowanie afatynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR.	2015

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; *EGFR* – gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EGFR-TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu.

Kanadyjska agencja CADTH wydała w listopadzie 2018 roku pozytywną opinię dotyczącą refundacji ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów, z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją EGFR (delecją eksonu 19 lub L858R), pod warunkiem poprawienia efektywności kosztowej do zadowalającego poziomu [102]. Pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych (PBAC, NICE, SMC, AWMSG, HAS, G-Ba) nie wydały dotychczas (grudzień 2018) rekomendacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) we wskazaniu obejmującym monoterapię w ramach I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu *EGFR*. Brak stanowisk wynika najprawdopodobniej z niedawnego zatwierdzenia wnioskowanego wskazania dla ozymertynibu do obrotu na terenie Unii Europejskiej (na mocy opinii CHMP z dnia 26.04.2018 r. [47] i decyzji Komisji Europejskiej z 7.06.2018 r. [46]). W przypadku niemieckiej agencji G-Ba oraz brytyjskiej NICE opinie dotyczące analizowanej interwencji są aktualnie w przygotowaniu [67] (walijska agencja AWMSG zaadoptuje ocenę NICE [102]).

W przypadku komparatorów, w leczeniu I linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacją aktywującą genu *EGFR*, światowe agencje oceny technologii medycznych wydały następujące stanowiska dla:

- erlotynibu - pozytywne rekomendacje agencji: australijskiej PBAC w lipcu 2013 r. [57] (po początkowej negatywnej z lipca 2012 r. [58]), brytyjskiej NICE w czerwcu 2012 r. [68], szkockiej SMC w grudniu 2011 r. [72] oraz francuskiej HAS w czerwcu 2012 r. [80];
- gefitynibu - pozytywne rekomendacje agencji: australijskiej PBAC w lipcu 2013 r. [61] (po początkowych negatywnych z listopada 2010 r. [59] i 2012 [60] r.), brytyjskiej NICE w lipcu 2010 r. [69], szkockiej SMC w grudniu 2015 r. [72], francuskiej HAS we wrześniu 2015 r. [81]
- afatynibu - pozytywne rekomendacje agencji: australijskiej PBAC w lipcu 2013 r. [62], CADTH w maju 2014 [66], brytyjskiej NICE w kwietniu 2014 roku [70], szkockiej SMC w marcu 2014 r. [74], francuskiej HAS w lutym 2014 r. [82], niemieckiej G-Ba w 2015 r. [85].

Afatynib stosowany w monoterapii uzyskał ponadto w lipcu 2015 r. negatywną ocenę australijskiej agencji PBAC, we wskazaniu obejmującym jedynie populację pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z potwierdzoną delecją eksonu 19 genu *EGFR* [64].

Walijska agencja AWMSG odstąpiła od oceny erlotynibu [76], gefitynibu [77] i afatynibu [78] we wnioskowanym wskazaniu, z uwagi na wcześniejszą ocenę NICE.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany przez Zamawiającego Program lekowy dotyczący zastosowania ozymertynibu w monoterapii, leczeniu I linii u pacjentów miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, z mutacją aktywującą w genie *EGFR* [dane nieopublikowane].
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynib), AstraZeneca AB, 2018.
- [3] Krzakowski M, Jassem J [red.] Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. [w] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 - aktualizacja 7.11.2014.
- [4] Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna '2016. Warszawa, listopad 2016 – Raport.
- [5] Dutkowska A, Antczak A. Nowoczesne leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Medycyna po Dyplomie 2018, styczeń; 39-48.
- [6] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C51-C58> (grudzień 2018).
- [7] Gajewski P [red.], Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2014; Jassem P. Nowotwory płuca i opłucnej, str. 740-749.
- [8] Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(4): 199–211.
- [9] Novello S, Baarlesi F, Califano R i wsp. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016; 27 (Supplement 5): v1–v27.
- [10] Rak płuca- standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Warszawa, maj 2015.
- [11] <http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/> (grudzień 2018).
- [12] <http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-karnofskyego/> (grudzień 2018).
- [13] Krawczyk P, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R i wsp. Methodological recommendations for the diagnostics of EGFR gene mutations and ALK gene rearrangement in the selection of non-small-cell lung cancer patients to molecularly targeted therapies. Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 437–443.
- [14] <https://www.mp.pl/interna/table/B16.3.14-1>. (grudzień 2018).
- [15] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW i wsp. The Eight Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest 2017; 151(1): 193-203.
- [16] [http://www.onkonet.pl/dp\\_klasyfikacja\\_tnm.php](http://www.onkonet.pl/dp_klasyfikacja_tnm.php) (lipiec 2018); [http://www.onkonet.pl/dl\\_rakpluca2.php#menu52](http://www.onkonet.pl/dl_rakpluca2.php#menu52) (grudzień 2018).
- [17] Domagała-Kulawik J. Rak płuca jako problem zdrowia publicznego. Public Health Forum 2015; 2: 133-139.
- [18] Piorunek T, Młynarczyk W, Goździk J i wsp. Przerzuty raka płuca do narządów odległych. Nowiny Lekarskie 2005; 74(5): 577-581.
- [19] SEER <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (grudzień 2018).
- [20] Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/> (grudzień 2018).
- [21] AWA Tagrisso II linia leczenia NDRP [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/037/AWA/037\\_AWA\\_OT\\_4351\\_7\\_2017\\_Tagrisso\\_rak\\_pluca\\_2017.05.12\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf) (grudzień 2018).
- [22] Krawczyk P, Ramlau R, Chrostowska-Wynimko J i wsp. The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study. J Cancer Res Clin Oncol 2015; 141: 61-68.
- [23] GLOBOCAN Europa [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_site.html.asp?selection=15110&title=Lung&sex=0&type=0&>window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=15110&title=Lung&sex=0&type=0&>window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0) (grudzień 2018).

- [24] Kieszkowska-Grudny A. Zaburzenia psychiczne u chorych na nowotwory – podejście kliniczne. *OncoReview* 2013; 3(2): 119-128.
- [25] Kruk A, Książek J. Analiza jakości życia chorych operowanych na raka płuca. *Problemy Pielęgniarstwa* 2017 ; 25(3) : 161-167.
- [26] Gajewska N, Szadowska-Szlachetka Z, Rząca MS i wsp. Jakość życia pacjentów leczonych systemowo z powodu raka płuca. *Journal of Education, Health and Sport*, 2016 ;6(12) : 520-535.
- [27] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Journal of Oncology* 2014; 64(4): 331–335.
- [28] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (grudzień 2018).
- [29] Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R i wsp. Wytyczne i zalecenia zespołu ekspertów dotyczące wykrywania wczesnego raka płuca w Polsce. *Advances in Respiratory Medicine* 2018; 86: 50-72.
- [30] ACS <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer.html> (grudzień 2018).
- [31] NCI [https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/\\_514](https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/_514) (grudzień 2018).
- [32] ASCO <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.76.7293> (grudzień 2018).
- [33] Hanna N, Johnson D, Temin S i wsp. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(30): 3484-3516.
- [34] KCE [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_206Cs\\_lung\\_cancer\\_synthesis.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_206Cs_lung_cancer_synthesis.pdf) (grudzień 2018).
- [35] NICE <https://www.guideline.gov/summaries/summary/48027/afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutation-positive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer> (grudzień 2018).
- [36] SIGN <https://www.guideline.gov/summaries/summary/48027/afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutation-positive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer> (grudzień 2014).
- [37] Ballard P, Yates JW, Yang Z i wsp. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(20):5130-5140.
- [38] FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/208065Orig1s000CrossR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000CrossR.pdf) (grudzień 2018).
- [39] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku.
- [40] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (lipiec 2018).
- [41] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/> (grudzień 2018).
- [42] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva® (erlotynib).
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa® (gefitynib).
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif® (afatynib).
- [45] Cross DA, Ashton SE, Giorghiu S i wsp. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4(9): 1046–1061.
- [46] [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180607141123/dec\\_141123\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180607141123/dec_141123_pl.pdf)  
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1086.htm> (grudzień 2018).
- [47] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/004124/WC500247971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/004124/WC500247971.pdf) (grudzień 2018).
- [48] Stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 102, 103, 104/2012, w sprawie zasadności finansowania erlotynibu (Tarceva) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.
- [49] Stanowiska Prezesa AOTMiT nr 92, 93, 94/2012, w sprawie zasadności finansowania erlotynibu (Tarceva) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.

- [50] Stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 93, 94, 95/2015, w sprawie zasadności finansowania erlotynibu (Tarceva) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.
- [51] Stanowisko Prezesa AOTMiT nr 55/2015, w sprawie zasadności finansowania erlotynibu (Tarceva) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.
- [52] Stanowisko Rady Konsultacyjnej przy AOTM nr 48/2011, w sprawie zasadności finansowania gefitynibu (Iressa) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.
- [53] Stanowisko Prezesa AOTM nr 37/2011, w sprawie zasadności finansowania gefitynibu (Iressa) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.
- [54] Stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 161, 162, 163/2014, w sprawie zasadności finansowania afatynibu (Giotrif) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.
- [55] Stanowiska Prezesa AOTMiT nr 139/2014, w sprawie zasadności finansowania afatynibu (Giotrif) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.
- [56] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (grudzień 2018).
- [57] PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/erlotinib> (grudzień 2018).
- [58] PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/1st-time-decisions> (grudzień 2018).
- [59] PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-11/1st-time-decisions> (grudzień 2018).
- [60] PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-11/subsequent-decisions> (grudzień 2018).
- [61] PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/gefitinib> (grudzień 2018).
- [62] PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/deferrals> (grudzień 2013).
- [63] PBAC <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/afatinib-psd-july-2015.pdf> (grudzień 2018).
- [64] PBAC <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/afatinib-psd-july-2015.pdf> (grudzień 2018).
- [65] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <https://www.cadth.ca/> (grudzień 2018).
- [66] CADTH <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-giotrif-nscl-fn-rec.pdf> (grudzień 2018).
- [67] NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10255> (grudzień 2018).
- [68] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258/chapter/1-Guidance> (grudzień 2018).
- [69] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta192/chapter/1-Guidance> (grudzień 2018).
- [70] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310/chapter/1-Guidance> (grudzień 2018).
- [71] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (grudzień 2018).
- [72] SMC [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1642/erlotinib\\_tarceva\\_final\\_december\\_2011\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1642/erlotinib_tarceva_final_december_2011_for_website.pdf) (grudzień 2018).
- [73] SMC [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1768/gefitinib\\_iressa\\_2nd\\_resub\\_final\\_nov\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1768/gefitinib_iressa_2nd_resub_final_nov_2015_for_website.pdf) (grudzień 2018)
- [74] SMC [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1213/afatinib\\_giotrif\\_final\\_november\\_2013\\_amended\\_070314\\_for\\_website\\_.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1213/afatinib_giotrif_final_november_2013_amended_070314_for_website_.pdf) (grudzień 2018).
- [75] AWMSG <http://www.awmsg.org/> (grudzień 2018).
- [76] AWMSG <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/908> (grudzień 2018).
- [77] AWMSG <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/379> (grudzień 2018).
- [78] AWMSG <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/962> (grudzień 2018).
- [79] HAS <https://www.has-sante.fr/portail/> (grudzień 2018).
- [80] HAS [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1260373/fr/tarceva](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1260373/fr/tarceva) (grudzień 2018).



- [81] HAS [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2561564/fr/iressa](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2561564/fr/iressa) (grudzień 2018).
- [82] HAS [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1730855/fr/giotrif-afatinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730855/fr/giotrif-afatinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase) (grudzień 2018).
- [83] HAS [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2640689/fr/giotrif](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2640689/fr/giotrif) (grudzień 2018).
- [84] G-Ba <https://www.g-ba.de/> (grudzień 2018).
- [85] G-Ba <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/170/#tab/beschluesse> (grudzień 2018).
- [86] SBU <http://www.sbu.se/sv/> (grudzień 2018).
- [87] Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* 2013; 81: 288-293.
- [88] Peters S, Bexelius C, Munk V, Leigh N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer treatment reviews*. 2016;45:139-162.
- [89] Yu HA, Arcila ME, Hellman MD i wsp. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Annals of Oncology* 2014; 25: 423-428.
- [90] Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA i wsp. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4): 556-565.
- [91] Wojciechowska U, Didkowska J. Poprawa przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. Analiza przeżyć pacjentów zdiagnozowanych w latach 2003–2005. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2013, 63,(4): 279–285.
- [92] Ricciardi S, de Marinis F. Skojarzone leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu. *Current Opinion in Oncology* 2010; 22: 86-93.
- [93] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N i wsp. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27):3327–3334.
- [94] Wu YL, Zhou C, Liang CK i wsp. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015; 26(9):1883–1889.
- [95] Yang JC, Wu YL, Schuler M i wsp. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2):141–151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589191> (grudzień 2018).
- [96] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S i wsp. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29(21):2866–2874.
- [97] FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry 2015. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm259421.pdf> (grudzień 2018)
- [98] McGranahan, Nagpal S. A Neuro-oncologist's Perspective on Management of Brain Metastases in Patients with EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18(4): 22.
- [99] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ i wsp. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(7):629-40
- [100] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J i wsp. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–125.
- [101] AWMSG <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2591> (grudzień 2018)
- [102] CADTH [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nslc\\_1stln\\_in\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nslc_1stln_in_rec.pdf) (grudzień 2018)
- [103] G-BA <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/377/#tab/stellungnahmeverfahren> (grudzień 2018)
- [104] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 1. 2019 (October 2018)
- [105] Planchard D, Popat S, Kerr K i wsp. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 4): 192-237.
- [106] Ramalingam SS. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. Presented at: the ESMO 2018 Congress; Munich, Germany: October 20, 2018. Abstract LBA50. <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Mechanisms-of-acquired-resistance-to-first-line-osimertinib-preliminary-data-from-the-phase-III-FLAURA-study>, (grudzień 2018).

- [107] EMA. Assessment Report Tagrisso 2015 [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf) (grudzień 2018).
- [108] Ahn MJ, Cho JH, Sun JM i wsp. An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in non-small cell lung cancer patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36, no. 15\_suppl 9050-9050. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9050](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9050) (grudzień 2018)
- [109] Haspinger ER, Agustoni F, Torri V i wsp. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015; 94: 213–227.
- [110] Zhang W, Wei Y, Yu D, Xu J, Peng J. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0460.
- [111] Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):805-811.
- [112] Batson S, Mitchell SA, Windisch R i wsp. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 2473-2482.
- [113] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTM-OT-4351-9/2014 dla afatynibu. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/066/AWA/66\\_AWA\\_OT\\_4351\\_9\\_GIOTRIF\\_\[afatynib\]\\_2014.05.22.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/066/AWA/66_AWA_OT_4351_9_GIOTRIF_[afatynib]_2014.05.22.pdf) (grudzień 2018)
- [114] Fleeman N, Bagust A, Beale S I i wsp. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A Single Technology Appraisal. LRiG, University of Liverpool, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/125901/#/>
- [115] Lee CK, Davies L, Wu YL i wsp. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(6); doi: 10.1093/jnci/djw279
- [116] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K i wsp. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 270–277.
- [117] Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K i wsp. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17(5): 1169–1180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070951/> (grudzień 2018)
- [118] Yoon HJ, Lee HY, Lee KS i wsp. Repeat biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancers resistant to previous chemotherapy: adequacy and complications. *Radiology* 2012; 265(3): 939–948.
- [119] Chouaid C, Dujon C, Do P i wsp. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: a prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer* 2014; 86(2): 170–173.
- [120] Sun JM, Ahn MJ, Choi YL, Ahn JS, Park K. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013; 82(2): 294–298.
- [121] Li W, Ren S, Li J i wsp. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014; 84(3): 295–300.
- [122] Vavala T, Follador A, Tiseo M i wsp. BE-POSITIVE: Beyond progression after tyrosine kinase inhibitor in EGFR-POSITIVE Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients. Preliminary results from a multicenter Italian observational study Poster P1278.
- [123] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (grudzień 2018)
- [124] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (grudzień 2018)
- [125] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4331.6.2017. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/150/AWA/150\\_AWA\\_OT.4331.6.2017\\_XALKORI\\_\[kryzotynib\]\\_RO S1\\_2018.01.05.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_[kryzotynib]_RO S1_2018.01.05.pdf) (grudzień 2018)

- 
- [126] Analiza Weryfikacyjna Tarceva  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/062/AWA/062\\_15\\_OT\\_4351\\_18\\_Tarceva\\_ndrp\\_15.06.12\\_AWA.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/AWA/062_15_OT_4351_18_Tarceva_ndrp_15.06.12_AWA.pdf) (grudzień 2018)
- [127] Analiza weryfikacyjna Keytruda  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/062/AWA/062\\_AWA\\_OT.4351.18.2017\\_KEYTRUDA\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/AWA/062_AWA_OT.4351.18.2017_KEYTRUDA_BIP.pdf) (grudzień 2018)
- [128] Raport „Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuc w Polsce” przygotowany na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca, 2018.

## 8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego Programu lekowego oraz kryteria zakończenia udziału w programie [1].....	13
Tabela 2. Częstość występowania wybranych zmian genetycznych w niedrobnokomórkowym raku płuca [4]. ....	16
Tabela 3. Objawy raka płuca [3], [17]. ....	26
Tabela 4. Szacunkowe wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce [7]. ....	28
Tabela 5. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w Polsce, w latach 2000-2015, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [20].....	30
Tabela 6. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w Polsce w roku 2015 w zależności od wieku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [20].....	31
Tabela 7. Liczba chorych (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w latach 2012-2016, na podstawie danych z NFZ [21].....	31
Tabela 8. Liczebność populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z uwzględnieniem stadium choroby na podstawie oszacowań ekspertów klinicznych [21]. ....	32
Tabela 9. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów rozpoczynających I linię leczenia w ramach programów lekowych: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (C34)" oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34)” w podziale na poszczególne substancje czynne (EGFR-TKI) w latach 2012 – 2016 [21].....	33
Tabela 10. Liczba pacjentów z unikatowymi numerami PESEL stosujących aktualnie refundowane EGFR-TKI w leczeniu NDRP. ....	33
Tabela 11. Liczba zachorowań i zgonów, adjustowana względem wieku, w okresie czasu od 1975 do 2014 roku w przeliczeniu na 100 000 osób dla rozpoznania C34 – nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc, na podstawie danych z SEER [19].....	35
Tabela 12. Odsetek zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc w zależności od wieku, na podstawie danych z lat 2011-2015, na podstawie danych z SEER [19].....	35
Tabela 13. Jakość życia pacjentów z rakiem płuc leczonych systemowo lekami cytostatycznymi oceniana w poszczególnych domenach kwestionariuszy QLQ-C30 i QL-L13 [26].....	37
Tabela 14. Zestawienie wydatków bezpośrednich ponoszonych na leczenie raka płuca w Polsce przez NFZ w 2015 roku [4]. ....	39
Tabela 15. Główne świadczenia opieki zdrowotnej z udziałem liczby pacjentów oraz finansowania wykazywanymi dla rozpoznania „C34.X” [128].....	40
Tabela 16. Liczba pacjentów oraz wielkość finansowania terapii „C34.X” w ramach programów lekowych w 2017 roku [128]... ..	40
Tabela 17. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) [28].....	48
Tabela 18. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia I linii miejscowo zaawansowanego lub rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzonymi mutacjami w genie <i>EGFR</i> (aktualizacja: grudzień 2018). ....	53
Tabela 19. Porównanie wskaźników przeżycia pomiędzy standardowymi EGFR-TKI (erlotynibem, gefitynibem, afatynibem) a chemioterapią [93]-[96].....	58
Tabela 20. Porównanie skuteczności klinicznej pomiędzy Standardowymi EGFR-TKI (erlotynibem, gefitynibem, afatynibem) – dane z przeglądów systematycznych. ....	58
Tabela 21. Ekstrapolacja przeżycia całkowitego z badania FLAURA w zależności od zastosowanych modeli parametrycznych. ..	63
Tabela 22. Posumowanie wyboru komparatorów dla ozymertynibu spośród leków refundowanych w Polsce w ramach programów lekowych dla NDRP – B6 oraz B63. ....	68
Tabela 23. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenia pierwszej linii dorosłych chorych, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu <i>EGFR</i> (aktualizacja: grudzień 2018). ....	73
Tabela 24. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenia pierwszej linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu <i>EGFR</i> (aktualizacja: grudzień 2018). ....	77
Tabela 21. Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuc wg Światowej Organizacji Zdrowia -WHO (ang. <i>World Health Organization</i> ) z 2015 roku [5].....	90
Tabela 26. Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG [11].....	91
Tabela 27. Skala sprawności chorych Karnofsky'ego [12]. ....	91
Tabela 28. Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca (8. Edycja, 2017 r) [14]. ....	91
Tabela 29. Stopień zaawansowania raka płuca określony na podstawie klasyfikacji TNM [3], [16]. ....	92
Tabela 26. Liczba zachorowań, surowy i standaryzowany współczynnik zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc w wybranych krajach, na podstawie danych z rejestru GLOBOCAN z 2012 roku [23]. ....	93
Tabela 31. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [27]. ....	95
Tabela 32. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [27]. ....	95
Tabela 33. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [27]. ....	96

Tabela 30. Charakterystyki Produktów Leczniczych: ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®), erlotynib (produkt leczniczy Tarceva®).....	97
Tabela 31. Zalecana modyfikacje dawkowania produktu leczniczego Tagrisso®, w związku z działaniami niepożądanymi. ....	98
Tabela 32. Charakterystyki Produktów Leczniczych: gefitynib (produkt leczniczy Iressa®), afatynib (produkt leczniczy Giotrif®). .....	102

## Spis rysunków

Rysunek 1. Odsetek pacjentów, kwalifikujących się do leczenia II linii ozymertynibem – finalnie około 1/3 pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI 1. i 2. generacji otrzymuje ozymertynib w ramach II linii leczenia [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121]......	11
Rysunek 2. Podstawowy podział histologiczny raka płuca [5]. ....	15
Rysunek 3. Główne mutacje w domenie kinazy tyrozynowej w obrębie genu <i>EGFR</i> według Potempy i wsp. 2014 [8]. TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu.....	17
Rysunek 4. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku raka płuca zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku (aktualizacja 11.2014 r.) [3]. NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; DRP – drobnokomórkowy rak płuca; RTG - rentgenografia; KT – tomografia komputerowa. ....	20
Rysunek 5. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u pacjentów zdiagnozowanych w latach 2003–2005, w zależności od lokalizacji nowotworu [91]......	27
Rysunek 6. Odsetek zachorowań na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2015 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [20]......	29
Rysunek 7. Odsetek zgonów na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2015 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [20]......	30
Rysunek 8. Odsetek zachorowań i zgonów na poszczególne typy nowotworów złośliwych (dla obu płci łącznie) wg danych z bazy GLOBOCAN [23]......	34
Rysunek 9. Metody leczenia I linii niedrobnokomórkowego raka płuca, w zależności od stopnia zaawansowania [7], zaktualizowane z uwzględnieniem leków refundowanych w ramach programów lekowych w Polsce, na dzień 1 listopada 2018 [28]. ....	42
Rysunek 10. Uproszczony schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV, z potwierdzoną mutacją aktywującą EGFR. ....	47
Rysunek 11. Schemat przedstawiający uproszczony mechanizm działania ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®): A – hamowanie receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm); B - hamowanie receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z obecną mutacją T790M warunkującą oporność na TKI; C – niska aktywność względem niezmutowanego (WT; dzikiego) EGFR [2], [45]. ....	61
Rysunek 12. Porównanie aktualnego schematu leczenia NDRP z potwierdzoną mutacją aktywującą EGFR z prawdopodobnym schematem leczenia po wprowadzeniu ozymertynibu do leczenia I linii. P – progresja choroby, CTH - chemioterapia. ....	70
Rysunek 13. Schemat przedstawiający odsetek pacjentów, kwalifikujących się do leczenia II linii ozymertynibem – finalnie około 1/3 pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI 1. i 2. generacji otrzymuje ozymertynib w ramach II linii leczenia [115], [116], [117], [118], [119], [120],[121]......	71
Rysunek 14. Schemat przedstawiający szacunkową liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w ramach II linii terapii w Polsce, na podstawie danych wewnętrznych otrzymanych od Zamawiającego.....	71

## 9. ANEKS

### 9.1. SZCZEGÓŁOWA KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Tabela 25. Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuc wg Światowej Organizacji Zdrowia - WHO (ang. *World Health Organization*) z 2015 roku [5].

Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuc wg WHO
<b>Gruczolakorak/rak gruczołowy (ADC – adenocarcinoma)</b>
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tapetujący (lepidic ADC);</li> <li>- zrazikowy (acinar ADC);</li> <li>- brodawkowy (papillary ADC);</li> <li>- drobnobrodawkowy (micropapillary ADC);</li> <li>- lity (solid ADC)</li> </ul> Warianty morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak gruczołowy śluzowy naciekający (invasive mucinous ADC);</li> <li>- rak gruczołowy koloidowy (colloid ADC);</li> <li>- rak gruczołowy płodowy (fetal ADC);</li> <li>- rak gruczołowy jelitowy (enteric ADC).</li> </ul>
<b>Rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem (MIA – minimally invasive ADC)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- postać nieśluzowa;</li> <li>- postać śluzowa</li> </ul>
<b>Zmiany przedinwazyjne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- atypowy rozrost gruczolakowaty (AAH – atypical adenomatous hyperplasia)</li> <li>- rak gruczołowy <i>in situ</i> (AIS – adenocarcinoma in situ): postać nieśluzowa, postać śluzowa</li> </ul>
<b>Rak płaskonabłonkowy (SCC – squamous cell carcinoma)</b>
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rogowaciejący (keratinizing SCC);</li> <li>- nierogowaciejący (non-keratinizing SCC);</li> <li>- bazaloidny (basaloid SCC);</li> </ul>
<b>Zmiany przedinwazyjne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (squamous cell carcinoma in situ)</li> </ul>
<b>Nowotwory neuroendokrynne (neuroendocrine tumours)</b>
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak drobnokomórkowy (SCC – small cell carcinoma) – postać złożona (combined SCC);</li> <li>- rak wielkokomórkowy neuroendokryny (LCNEC – large cell neuroendocrine carcinoma) – postać złożona (combined LCNEC);</li> <li>- rakowiaki (carcinoid tumours);</li> <li>- rakowiak typowy (typical carcinoid);</li> <li>- rakowiak atypowy (atypical carcinoid)</li> </ul>
<b>Zmiany przedinwazyjne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- rozlany samoistny rozrost komórek neuroendokrynych płuca (DIPNECH – diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia)</li> </ul>
<b>Rak wielkokomórkowy (large cell carcinoma)</b>
<b>Rak płaskonabłonkowo-gruczołowy (adenosquamous carcinoma)</b>
<b>Raki mięsakiowate</b>
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pleomorficzne (pleomorphic carcinoma);</li> <li>- wrzecionowatokomórkowe (spindle cell carcinoma);</li> <li>- olbrzymiokomórkowe (giant cell carcinoma);</li> <li>- mięsakorak (carcinosarcoma);</li> <li>- płucny blastoma (pulmonary blastoma)</li> </ul>
<b>Inne niesklasyfikowane raki</b>
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>- lymphoepithelioma-like carcinoma;</li> <li>- NUT-carcinoma</li> </ul>
<b>Nowotwory z gruczołów ślinowych</b>

ADC – gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*); SCC – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*).



## 9.2. SKALE SŁUŻĄCE DO OCENY STANU SPRAWNOŚCI PACJENTÓW Z CHOROBA NOWOTWOROWĄ

Tabela 26. Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG [11].

Stopień	Charakterystyka
0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku krócej niż 50% dnia.
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.
5	Zgon.

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), ECOG – ang. Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabela 27. Skala sprawności chorych Karnofsky'ego [12].

Stopień/ procent	Charakterystyka
100	Stan prawidłowy, w pełni aktywny, sprawność normalna, bez dolegliwości, bez objawów choroby.
90	Zdolny do normalnej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.
80	Stan niemal pełnej aktywności, ale utrzymanie aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.
70	Zdolny do samodzielnego życia i samoobsługi, nie jest zdolny do normalnej aktywności i pracy.
60	Wykonuje codzienne czynności, jest zdolny do prawie samodzielnego życia. Sporadycznie, okresowo wymaga pomocy i/lub opieki.
50	Wymaga znacznej i częstej pomocy i interwencji medycznych.
40	Niesprawny, wymaga ciągłej pomocy i specjalistycznej opieki.
30	W znacznym stopniu niesprawny, często wskazana hospitalizacja ale bez bezpośredniego zagrożenia życia.
20	Ciężko chory, niezbędna hospitalizacja, wymaga intensywnego leczenia wspierającego.
10	Stan gwałtownego pogarszania się stanu zdrowia i narastania zagrożenia życia.
0	Zgon.

## 9.3. NAJNOWSZA KLASYFIKACJA TNM W NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA

Tabela 28. Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca (8. Edycja, 2017 r) [14].

Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca	
Guz pierwotny (T)	
<b>T<sub>x</sub></b>	Guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
<b>T<sub>0</sub></b>	Nie ma cech guza pierwotnego
<b>T<sub>is</sub></b>	Rak przedinwazyjny (in situ)
<b>T<sub>1</sub></b>	Guz o największym wymiarze ≤3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego <sup>a</sup>
<b>T<sub>1(mi)</sub></b>	Gruczolakorak minimalnie inwazyjny <sup>p</sup>
<b>T<sub>1a</sub></b>	Guz o największym wymiarze ≤1 cm <sup>a</sup>
<b>T<sub>1b</sub></b>	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤2 cm <sup>a</sup>
<b>T<sub>1c</sub></b>	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤3 cm <sup>a</sup>
<b>T<sub>2</sub></b>	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤5 cm lub o jednej z następujących cech:

Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca	
	– naciekający główne oskrzela, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy; – naciekający opłuczną trzewną; – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
<b>T2a</b>	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤4 cm
<b>T2b</b>	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤5 cm
<b>T3</b>	Guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o jednej z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłuczną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie; – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
<b>T4</b>	Guz o największym wymiarze >7 cm lub o jednej z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krztaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu; – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)	
<b>Nx</b>	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
<b>N1</b>	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub węzłowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
<b>N2</b>	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
<b>N3</b>	Przerzuty w przeciwnych węzłach węzłowych lub śródpiersiowych Przerzuty w węzłach nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	
<b>Mx</b>	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych
<b>M1a</b>	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu – ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucznej lub jamie osierdzia <sup>d</sup>
<b>M1b</b>	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) <sup>e</sup>
<b>M1c</b>	Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

a) Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a; b) Pojedynczy gruczolakorak ≤3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤5 mm w jednym z ognisk; c) Guz T2 z tymi cechami jest klasyfikowany jako T2a, jeśli jego największy wymiar wynosi ≤4 cm lub jeśli nie można określić jego wielkości, a jako T2b – jeśli największy wymiar wynosi >4 cm, ale ≤5 cm; d) Zazwyczaj płyn w jamie opłucznej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucznej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecności płynu w jamie opłucznej lub jamie osierdzia, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu; e) Dotyczy także pojedynczego, odległego (nierregionalnego) węzła chłonnego.

Łączna ocena cech T, N i M pozwala na określenie stopnia zaawansowania klinicznego NDRP [3], [16], zgodnie z schematem przedstawionym w poniższej tabeli.

Tabela 29. Stopień zaawansowania raka płuca określony na podstawie klasyfikacji TNM [3], [16].

Stopień zaawansowania raka płuca określone na podstawie klasyfikacji TNM	
<b>Rak utajony</b>	Tx N0 M0
<b>Stopień 0</b>	Tis N0 M0
<b>Stopień IA</b>	T1 N0 M0
<b>Stopień IA1</b>	T1mi N0 M0
	T1a N0 M0
<b>Stopień IA2</b>	T1b N0 M0
<b>Stopień IA3</b>	T1c N0 M0
<b>Stopień IB</b>	T2a N0 M0
<b>Stopień IIA</b>	T2b N0 M0
<b>Stopień IIB</b>	T1a,c,T2a,b N1 M0
	T3 N0 M0
<b>Stopień IIIA</b>	T1a,c,T2a,b N2 M0
	T3 N1 M0
<b>Stopień IIIB</b>	T4 N0,N1 M0
	T1a,c,T2a,b N3 M0
	T3,T4 N2 M0

Stopień zaawansowania raka płuca określone na podstawie klasyfikacji TNM	
<b>Stopień IIIC</b>	T3,T4 N3 M0
<b>Stopień IV</b>	każdy T każdy N M1
<b>Stopień IVA</b>	każdy T każdy N M1a, M1b
<b>Stopień IVB</b>	każdy T każdy N M1c

Klasyfikacja nowotworów złośliwych według Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (UICC, *International Union Against Cancer*) zaleca w drobnokomórkowym raku płuc (DRP), podobnie jak w NDRP, stosowanie klasyfikacji TNM [3]. Jednakże w przypadku DRP ze względu na dużą dynamikę rozwoju choroby, przydatność klasyfikacji TNM w planowaniu leczenia może być ograniczona. W celu ujednoczenia poszczególnych stopni zaawansowania w odniesieniu do możliwości terapeutycznych wprowadzono pojęcie choroby:

- ograniczonej (ang. *limited disease*; LD) - zmiany nieprzekraczające połowy klatki piersiowej z wysiękiem opłucnej po jednej stronie i zajętejmi węzłami chłonnymi wnęki oraz nadobojczykowymi po tej samej stronie (u około 30% chorych);
- uogólnionej (ang. *extensive disease*; ED) - wszystkie zmiany nie mieszczące się w definicji choroby ograniczonej (u około 70% chorych) [3], [16].

#### 9.4. ZACHOROWANIA NA NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA NA ŚWIECIE

Tabela 30. Liczba zachorowań, surowy i standaryzowany współczynnik zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc w wybranych krajach, na podstawie danych z rejestru GLOBOCAN z 2012 roku [23].

Kraj	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik ryzyka ( <i>crude rate</i> )	Standaryzowany współczynnik ryzyka (ASR)
<b>Świat</b>	<b>1 824 701</b>	<b>25,9</b>	<b>23,1</b>
<b>Europa</b>			
<b>Węgry</b>	9 288	93,4	51,6
<b>Dania</b>	4 566	81,6	39,2
<b>Polska</b>	<b>26 230</b>	<b>68,5</b>	<b>38,0</b>
<b>Czechy</b>	6 683	63,3	32,5
<b>Hiszpania</b>	26 715	57,1	30,3
<b>Norwegia</b>	2 845	57,4	30,0
<b>Wielka Brytania</b>	40 382	64,3	30,0
<b>Słowacja</b>	2 531	46,2	28,3
<b>Włochy</b>	37 238	61,1	24,5
<b>Rosja</b>	55 805	39,1	24,0
<b>Cypr</b>	276	24,4	16,2
<b>Azja</b>			
<b>Japonia</b>	94 855	75,0	24,6
<b>Chiny</b>	652 842	48,0	35,9
<b>Indie</b>	70 275	5,6	6,9
<b>Pakistan</b>	6 800	3,8	5,8
<b>Jemen</b>	407	1,6	3,8

Kraj	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik ryzyka ( <i>crude rate</i> )	Standaryzowany współczynnik ryzyka (ASR)
<b>Ameryka</b>			
<b>Kanada</b>	25 481	73,5	37,9
<b>USA</b>	214 226	67,8	32,9
<b>Brazylia</b>	34 280	17,3	16,3
<b>Meksyk</b>	8 439	7,3	7,5
<b>Gujana</b>	24	3,2	4,1
<b>Oceania</b>			
<b>Australia</b>	11 331	49,4	27,0
<b>Nowa Zelandia</b>	2 027	45,4	25,9
<b>Samoa</b>	6	3,2	4,7
<b>Afryka</b>			
<b>Tunezja</b>	1 729	16,2	16,0
<b>Egipt</b>	5 017	6,0	7,2
<b>Republika Południowej Afryki</b>	7 242	14,3	18,5
<b>Niger</b>	21	0,1	0,2

ASR - współczynnik ryzyka standaryzowany względem wieku (ang. *age-standardised rate*)

## 9.5. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W STOPNIU ZAAWANSOWANIA I-III A

### Leczenie operacyjne

Podstawową metodą leczenia u pacjentów we wczesnych stadiach zaawansowania NDRP - I, II oraz wybranych pacjentów w stopniu IIIA, jest doszczętna resekcja mięszu płucnego. W przypadku chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego najczęściej przeprowadza się lobektomię, czyli wycięcie płata płuca, a w przypadku gdy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia guza – pneumonektomię, czyli usunięcie całego płuca. Resekcja bardziej ograniczona niż lobektomia ma uzasadnienie jedynie u chorych z istotnym ograniczeniem rezerw oddechowych. Zarówno lobektomii jak i pneumonektomii powinno towarzyszyć wycięcie węzłów chłonnych wneki lub śródpiersia [3], [7]. U pacjentów w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-krążeniowej, u których przeprowadzenie zabiegu operacyjnego jest niemożliwe, należy rozważyć radykalną konformalną radioterapię w dawce 66-76 Gy (dawki frakcyjne 1,8-2,0 Gy). U chorych z nowotworem zlokalizowanym obwodowo, o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ze względu na przeciwwskazania medyczne zalecana jest radioterapia stereotaktyczna [3].

Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuc w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać radioterapię lub radiochemioterapię według zasad leczenia obowiązujących w leczeniu stopnia IIIB [3].

### Radioterapia pooperacyjna

Pooperacyjna radioterapia nie wydłuża czasu przeżycia u pacjentów z I i II stopniem zaawansowania, nie jest zalecana u pacjentów po doszczętnym wycięciu nowotworu. Wskazania do stosowania pooperacyjnej radioterapii obejmują obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym czy niewiarygodne określenie cechy pN2 [3].

### Pooperacyjna chemioterapia

Chemioterapia pooperacyjna pozwala uzyskać niewielkie ale znamienne wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów po całkowitej resekcji mięszu płucnego w stopniu II i IIIA, w dobrym stanie sprawności i bez istotnych chorób współistniejących. W pooperacyjnej chemioterapii stosuje się 3-4 cykle schematu zawierającego cisplatynę w dawce 80-100 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25-30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8. (w rytmie co 3 tygodnie) W przypadku jednoczesnych wskazań do radioterapii można rozważyć sekwencyjne zastosowanie uzupełniającej chemioterapii i radioterapii [3], [7].

### Przedoperacyjna chemioterapia

Przedoperacyjna chemioterapia stosowana jest najczęściej u pacjentów w stopniu IIIA z tzw. minimalnym zajęciem węzłów chłonnych N2 [7]. Leczenie obejmuje 2-3 cykle 2-lekowej CTH z zastosowaniem cisplatyny i jednego z leków trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel), przy monitorowaniu odpowiedzi i tolerancji na leczenie. Następujące leczenie operacyjne można przeprowadzić po ustąpieniu objawów toksyczności hematologicznej i/lub po około 3-tygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu chemioterapii. Warunkiem kwalifikacji do resekcji jest uzyskanie potwierdzonej histologicznie całkowitej odpowiedzi w węzłach chłonnych śródpiersia. Przedoperacyjna radiochemioterapia nie poprawia wyników i ma charakter doświadczalny, z wyjątkiem chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej [3].

## 9.6. KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE RECIST 1.1.

Tabela 31. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [27].

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
<b>Odpowiedź częściowa (PR; ang. <i>partial response</i>)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
<b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

Tabela 32. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [27].

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych <sup>a</sup>
<b>Nie-CR i nie-PD</b>	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych <sup>a</sup>
<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

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

**Tabela 33. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [27].**

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	Nie	<b>CR</b>
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	<b>PR</b>
PR	Nie-PD	Nie	<b>PR</b>
SD	Nie-PD	Nie	<b>SD</b>
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	<b>PD</b>
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	<b>PD</b>
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	<b>PD</b>

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



## 9.7. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej (Tagrisso<sup>®</sup>, ozymertynib) oraz wybranych komparatorów: erlotynibu (Tarceva<sup>®</sup>), gefitynibu (Iressa<sup>®</sup>), afatynibu (Giotrif<sup>®</sup>), stosowanych w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą EGFR.

**Tabela 34. Charakterystyki Produktów Leczniczych: ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso<sup>®</sup>), erlotynib (produkt leczniczy Tarceva<sup>®</sup>).**

Substancja czynna (nazwa handlowa)	
Cecha	Tarceva <sup>®</sup> (erlotynib) [42] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01XE03
Mechanizm działania	Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nieklinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórek i (lub) jej śmierci. Mutacje EGFR mogą prowadzić do istotnej aktywacji antyapoptycznych oraz proliferacyjnych szlaków sygnałowych. Znacząca skuteczność erlotynibu w blokowaniu przekazywania sygnału poprzez ścieżkę związaną z EGFR w komórkach guzów nowotworowych wykazujących mutację EGFR jest przypisywana ściślemu wiązaniu się erlotynibu z miejscem wiążącym ATP w zmutowanej domenie kinazowej receptora EGFR. W wyniku blokowania przekazywania zstępującego zostaje zatrzymana proliferacja komórek oraz indukowana śmierć komórki poprzez wewnętrzną ścieżkę apoptozy. W modelach myślich z wymuszoną ekspresją receptora EGFR wykazującego aktywującą mutację, obserwuje się regresję guza.
Wskazania do stosowania	<b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</b> <b>Produkt Tarceva<sup>®</sup> jest wskazanym w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR.</b> Produkt Tarceva <sup>®</sup> jest także wskazany w terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu. Produkt Tarceva <sup>®</sup> jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Tarceva <sup>®</sup> u pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR jest
	<p>Produkt leczniczy Tagrisso<sup>®</sup> w monoterapii jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ <b>leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR).</b></li> <li>□ <b>leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.</b></li> </ul>

9.7. Charakterystyki produktów leczniczych.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Tarceva® (erlotynib) [42] Komparator									
<p><b>Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana</b></p>	<p>Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.</p> <p>Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu Tagrisso®, należy potwierdzić lub wykluczyć obecność mutacji w genie EGFR w materiale z guza lub próbkach osocza z użyciem walidowanej metody testowej.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Tagrisso® należy przyjąć tę dawkę, z wyjątkiem sytuacji, gdy planowy czas przyjęcia kolejnej dawki przypada w okresie do 12 godzin od czasu zauważenia opuszczenia dawki. Produkt leczniczy Tagrisso® może być przyjmowany bez związku z przyjmowaniem posiłków, codziennie o tej samej porze.</p> <p><b>Dostosowanie dawki</b></p> <p>W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku. W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę.</p>	<p>wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie. Przy przepisywaniu produktu Tarceva® należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznych skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p><b>Rak trzustki</b></p> <p>Produkt Tarceva® w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami. Przy przepisywaniu produktu Tarceva® należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną.</p> <p>Leczenie produktem Tarceva powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Przed zastosowaniem produktu Tarceva® w leczeniu pierwszego rzutu lub zmianie leczenia podtrzymującego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami należy wykonać badanie na obecność mutacji EGFR. Zalecana dawka dobową produktu Tarceva® wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.</p> <p><b>Pacjenci z rakiem trzustki</b></p> <p>Zalecana dawka dobową produktu Tarceva® wynosi 100 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku, w skojarzeniu z gemcytabiną (patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego dla gemcytabiny w raku trzustki). W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła wysypka w ciągu pierwszych 4-8 tygodni terapii, zasadność kontynuacji leczenia produktem Tarceva® powinna być powtórnie oceniona. Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg.</p> <p>Produkt Tarceva® jest dostępny w dawkach 25 mg, 100 mg i 150 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 może być konieczna modyfikacja dawki.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b></p> <p>Erlotynib jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią. Pomimo że ekspozycja na erlotynib była podobna w grupie pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością wątroby (punkcja Child-Pugh 7-9) jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, należy zachować ostrożność podając produkt Tarceva® pacjentom z niewydolnością wątroby. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy zredukować dawkę lub przerwać podawanie produktu Tarceva®. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności działania produktu Tarceva® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (aktywność Aspart i AlAT pięć razy większa niż wartości górnej granicy normy). Nie należy stosować produktu Tarceva® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p>									
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p><b>Tabela 35. Zalecana modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Tagrisso®, w związku z działaniami niepożądanymi.</b></p> <table border="1" data-bbox="1109 996 1380 1736"> <thead> <tr> <th>Narząd docelowy</th> <th>Działanie niepożądane<sup>a</sup></th> <th>Dostosowanie dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Płuca</td> <td>Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) /zapalenie płuc</td> <td>Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso® Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® do czasu, gdy odstęp QTc będzie wynosić mniej niż 481 ms lub do powrotu do wartości wyjściowej, jeżeli wartość</td> </tr> <tr> <td>Serce</td> <td>Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Narząd docelowy	Działanie niepożądane <sup>a</sup>	Dostosowanie dawki	Płuca	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) /zapalenie płuc	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso® Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® do czasu, gdy odstęp QTc będzie wynosić mniej niż 481 ms lub do powrotu do wartości wyjściowej, jeżeli wartość	Serce	Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG		
Narząd docelowy	Działanie niepożądane <sup>a</sup>	Dostosowanie dawki									
Płuca	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) /zapalenie płuc	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso® Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® do czasu, gdy odstęp QTc będzie wynosić mniej niż 481 ms lub do powrotu do wartości wyjściowej, jeżeli wartość									
Serce	Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG										

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana	Substancja czynna (nazwa handlowa) Tarceva® (erlotynib) [42] Komparator						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="370 1272 459 1749">Wydużenie odstępu QTc z objawami ciężkich zaburzeń rytmu serca</td> <td data-bbox="370 990 459 1272">wyściowa wynosi 481 ms lub więcej, a następnie wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce (40 mg)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1272 529 1749">Działania niepożądane stopnia 3. Lub wyższego</td> <td data-bbox="459 990 529 1272">Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®  Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® na okres do 3 tygodni</td> </tr> <tr> <td data-bbox="529 1272 906 1749">Inne  Jeżeli nasilenie działania niepożądanego stopnia 3. lub wyższego ulegnie zmniejszeniu do stopnia 0-2, po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego Tagrisso® na okres do 3 tygodni  Działania niepożądane stopnia 3. Lub wyższego, którego nasilenie nie ulega zmniejszeniu do stopnia 0-2, po wstrzymaniu stosowania leku Tagrisso® na okres do 3 tygodni</td> <td data-bbox="529 990 906 1272">Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® może zostać wznowione w tej samej dawce (80 mg) lub w zmniejszonej dawce (40 mg)  Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®</td> </tr> </table> <p>a) Stopień nasilenia klinicznych działań niepożądanych określany na podstawie Wspólnych Kryteriów Terminologicznych National Cancer Institute [National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)], wersja 4.0. EKG: elektrokardiogramy; QTc: odstępek QT z uwzględnieniem czynności serca</p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od wieku pacjenta, masy ciała, płci, pochodzenia etnicznego oraz tego, czy pacjent pali tytoni, czy nie.</p> <p><b>Szczegółne grupy pacjentów</b></p>	Wydużenie odstępu QTc z objawami ciężkich zaburzeń rytmu serca	wyściowa wynosi 481 ms lub więcej, a następnie wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce (40 mg)	Działania niepożądane stopnia 3. Lub wyższego	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®  Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® na okres do 3 tygodni	Inne  Jeżeli nasilenie działania niepożądanego stopnia 3. lub wyższego ulegnie zmniejszeniu do stopnia 0-2, po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego Tagrisso® na okres do 3 tygodni  Działania niepożądane stopnia 3. Lub wyższego, którego nasilenie nie ulega zmniejszeniu do stopnia 0-2, po wstrzymaniu stosowania leku Tagrisso® na okres do 3 tygodni	Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® może zostać wznowione w tej samej dawce (80 mg) lub w zmniejszonej dawce (40 mg)  Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®	<p>Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (Zaburzenia czynności nerek</p> <p>Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Tarceva® u dzieci i młodzieży.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności erlotynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Tarceva® u dzieci i młodzieży.</p> <p><b>Stosowanie u palaczy tytoniu</b></p> <p>Wykazano, że palenie tytoniu zmniejsza ekspozycję na erlotynib o 50-60%. Maksymalna tolerowana dawka produktu Tarceva u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy aktualnie palą papierosy wynosiła 300 mg. U pacjentów, którzy nadal palą papierosy, skuteczność i długotrwałe bezpieczeństwo stosowania dawki większej niż zalecane dawki początkowe nie zostało określone (patrz punkty 4.5 i 5.2). W związku z tym, osobom aktualnie palącym należy zalecić zaprzestanie palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w surowicy krwi u palaczy jest mniejsze niż u osób niepalących.</p>
Wydużenie odstępu QTc z objawami ciężkich zaburzeń rytmu serca	wyściowa wynosi 481 ms lub więcej, a następnie wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce (40 mg)							
Działania niepożądane stopnia 3. Lub wyższego	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®  Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® na okres do 3 tygodni							
Inne  Jeżeli nasilenie działania niepożądanego stopnia 3. lub wyższego ulegnie zmniejszeniu do stopnia 0-2, po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego Tagrisso® na okres do 3 tygodni  Działania niepożądane stopnia 3. Lub wyższego, którego nasilenie nie ulega zmniejszeniu do stopnia 0-2, po wstrzymaniu stosowania leku Tagrisso® na okres do 3 tygodni	Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® może zostać wznowione w tej samej dawce (80 mg) lub w zmniejszonej dawce (40 mg)  Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®							
<p><b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b></p>	<p>Tabletki powlekane 40 mg i 80 mg. Beżowe, o średnicy 9 mm, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z wyłóżkowym oznaczeniem „AZ” oraz „40” lub „80” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą i nie należy jej kruszyć, dzielić ani żuć. Jeżeli pacjent nie jest w stanie połykać tabletki, tabletkę można rozpuścić w 50 ml wody niegazowanej. W tym celu należy wrzucić ją do wody bez jej kruszenia, mieszać wodę do czasu rozpuszczenia tabletki, a następnie niezwłocznie wypić tak przygotowany płyn. Należy potem dodać kolejne pół szklanki wody w celu upewnienia się, że w szklance nie pozostały resztki produktu leczniczego i również niezwłocznie wypić tę objętość wody. Do wody nie należy dodawać żadnych innych płynów. W przypadku konieczności podawania produktu leczniczego przez sondę nosowo-żołądkową należy zastosować taką samą procedurę, lecz należy użyć</p>	<p>Tabletki powlekane 25 mg, 100 mg, 150 mg</p> <p>Okrągłe, dwuwypukłe tabletki barwy białej lub żółtawej, z wyłóżkowym po jednej stronie napisem „T 25”, „T 100” lub „T 150”.</p> <p>Sposób podawania: doustnie.</p>						

9.7. Charakterystyki produktów leczniczych.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Tarceva® (erlotynib) [42] Komparator
	<p><b>Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana</b></p> <p>objętości 15 ml do rozpuszczenia leku oraz 15 ml do wypłukania ewentualnych resztek leku. Tę objętość 30 ml płynu należy podać zgodnie z zaleceniami producenta sondy żołądkowej, odpowiednio przepłukując sondę wodą. Zawiesinę oraz ewentualne resztki należy podać w czasie do 30 minut po dodaniu tabletek do wody.</p>	
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tagrisso nie należy stosować ziela dziurawca.</p>	<p>Nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><u>Ocena mutacji w genie kodującym EGFR</u></p> <p>Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, ważne jest, aby potwierdzona została obecność mutacji w genie kodującym EGFR. Oznaczenie należy wykonać przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z osocza. Do oceny należy wykorzystywać wyłącznie solidne, wiarygodne i czyste testy o udowodnionej użyteczności w diagnostyce mutacji w genie kodującym EGFR w DNA wyekstrahowanym z komórek nowotworu (z tkanki guza lub z próbki osocza). Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji w genie kodującym EGFR testem przeznaczonym do badania materiału z tkanki guza lub z próbki osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym Tagrisso®. Jednakże, w przypadku oznaczenia mutacji na podstawie badania ctDNA z próbki osocza i uzyskania wyniku ujemnego zalecane jest, o ile tylko jest to możliwe, wykonanie testu z wykorzystaniem tkanki guza, ze względu na możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych w badaniu z próbki osocza.</p> <p>Ponadto należy zachować szczególne środki ostrożności w czasie stosowania Tagrisso®, ze względu na ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>śródmózżowej choroby płuc (ang. ILD);</u></li> <li>- wydłużenia odstępu QTc;</li> <li>- zmian kurczliwości serca;</li> <li>- zapalenia rogówki;</li> </ul> <p>a także zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów w podszym wieku (&gt;65 lat) lub chorych o niskiej masie ciała (&lt;50 kg).</p>	<p><u>Ocena statusu mutacji EGFR</u></p> <p>Rozważając zastosowanie produktu Tarceva® w leczeniu pierwszego rzutu lub leczeniu podtrzymującym z powodu miejscowo zaawansowanego NDRP lub NDRP z przerzutami ważne jest określenie statusu mutacji EGFR u pacjenta. Należy przeprowadzić zwalidowany, wiarygodny, rzetelny i czuły test z określonym progiem czułości i o udowodnionej przydatności do określania statusu mutacji EGFR, z wykorzystaniem DNA guza pochodzącego z próbki tkanki lub wolnego DNA znajdującego się w krwiobiegu (ctDNA) pochodzącego z próbki krwi (osocza), zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką medyczną. W przypadku wykorzystania testu ctDNA z osocza i otrzymania wyniku ujemnego dla mutacji aktywnujących, należy w miarę możliwości wykonać test tkankowy z uwagi na możliwość otrzymania wyników fałszywie ujemnych w badaniu osocza.</p> <p>Ponadto należy zachować szczególne środki ostrożności w trakcie stosowania Tarcevy®:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u osób palących tytoń,</li> <li>- ze względu na ryzyko wystąpienia śródmózżowej choroby płuc, biegunki, odwodnienia, zaburzenia elektrolitów i zaburzenia czynności nerek, zapalenia wątroby, zaburzeń czynności wątroby, perforacji przewodu pokarmowego, pęcherzowych oraz złuszczeniowych zmian skórnych, zaburzeń oka,</li> <li>- u chorych stosujących leki zmieniające pH górnego odcinka przewodu pokarmowego;</li> <li>- chorych z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy (z uwagi na to, że produkt leczniczy Tarceva zawiera laktozę).</li> </ul> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Tarceva®.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p><u>Badania u pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR</u></p> <p>Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy Tagrisso® u 1142 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w EGFR. Pacjenci przyjmowali Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (FLAURA w leczeniu pierwszej linii i AURA3, tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednostronnych (AURA2 i AURA1 - druga linia leczenia) i w jednym badaniu 1 fazy (AURA1, pierwsza lub druga linia leczenia) (patrz punkt 5.1). Większość działań niepożądanych była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (49%) oraz wysypka (47%). Działania niepożądane stopnia 3, oraz stopnia 4, w obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 9,7% oraz 0,9%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u</p>	<p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (produkt Tarceva® stosowany w monoterapii)</u></p> <p>W randomizowanym, podwójnie zaslepionym badaniu (BR.21; Tarceva® stosowana w leczeniu drugiego rzutu) do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75%) i biegunka (54%). W większości przypadków były to reakcje 1 lub 2 stopnia i dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały z częstością odpowiednio 9% i 6% u pacjentów leczonych produktem Tarceva®, każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1% pacjentów. Zmniejszenie dawki z powodu wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6% i 1% pacjentów. W badaniu BR.21, mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni. Wysypka najczęściej objawia się jako łagodna lub umiarkowanie nasilone zmiany rumieniowe lub grudekwo-krostkowe, mogące pojawić się lub nasilać na skórze</p>



Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana	Tarceva® (erlotynib) [42] Komparator
	<p>2,1% pacjentów. Zaprzestanie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 4,3% pacjentów. Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc (ILD), ILD spowodowana stosowaniem leków, popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami, lub z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano LVEF w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni.</p> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej dla produktu leczniczego Tagrisso®.</p>	<p>wystawionej na działanie promieni słonecznych. Pacjentom, którzy wystawieni są na działanie promieni słonecznych, można zalecić stosowanie odzieży ochronnej (lub) kremów chroniących przed słońcem (np. zawierających minerały).</p> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych znajduje się w pełnej wersji ChPL Tarceva®.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/16/1086/001 EU/1/16/1086/002 EU/1/16/1086/003 EU/1/16/1086/004	EU/1/05/311/001 EU/1/05/311/002 EU/1/05/311/003
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2016	Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 września 2005 Data przedłużenia pozwolenia: 2 lipca 2010
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i> ) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i> ) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

9.7. Charakterystyki produktów leczniczych.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Tarceva® (erlotynib) [42] Komparator
	<p><b>Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana</b></p> <p>☐ Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</p> <p>☑ w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</p>	<p>Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> </ul> <p>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</p> <p><u>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim gdzie produkt Tarceva® jest dopuszczony do obrotu oraz gdzie materiały edukacyjne są zatwierdzone do dystrybucji przez Krajowy Organ Kompetentny (ang. <i>National Competent Authority - NCA</i>), wszyscy lekarze, po których spodziewane jest przepisywanie produktu Tarceva® mają dostęp/są zaopatrzeni w materiał edukacyjny zawierający elementy wymienione poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>informację o przypadkach oraz czynnikach ryzyka wystąpienia zdarzeń o obrazie chorobowym podobnym do śródmiąższowej choroby płuc (ang. <i>interstitial lung disease - ILD</i>) u pacjentów otrzymujących produkt Tarceva®;</li> <li>informację jak zminimalizować ryzyko wystąpienia ILD.</li> </ul> <p>Podmiot odpowiedzialny uzgodni treść i format materiału edukacyjnego oraz planu komunikacji z NCA w państwie członkowskim.</p>

**Tabela 36. Charakterystyki Produktów Leczniczych: gefitynib (produkt leczniczy Iressa®), afatynib (produkt leczniczy Giotrif®).**

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Giotrif® (afatynib) [44] Komparator
<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b></p>	<p><b>Iressa® (gefitynib) [42] Komparator</b></p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej; kod ATC: L01XE02</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych; kod ATC: L01XE13</p>
<p><b>Mechanizm działania</b></p>	<p>Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor EGF</i>) i jego receptor (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor EGFR [HER1; ErbB1]</i>) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów.</p> <p>Gefitynib jest wybiórczym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu i jest skutecznym sposobem leczenia u pacjentów z nowotworem z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej EGFR, niezależnie od rzutu leczenia.</p> <p>Nie stwierdzono istotnego klinicznego działania u pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji EGFR w guzie. Istnieją solidne dane wykazujące wrażliwość na gefitynib w przypadku częstych mutacji aktywujących EGFR (delecja w egzonie 19; mutacja L858R); na przykład w porównaniu gefitynibu do schematu chemioterapii dwulekowej (loraz rzyżek dla czasu wolnego od progresji - HR (95% CI) – wyniósł 0,489 (0,336; 0,710) [WJTOG3405]).</p>	<p>Afatynib jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB.</p>



Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Iressa® (gefitynib) [42] Komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa) Giotrif® (afatynib) [44] Komparator
	<p>Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie gefitynibem u chorych, u których w tkance nowotworowej stwierdzono mniej częste mutacje, są rzadsze; dostępne dane wskazują, że mutacje G719X, L861Q oraz S768I są mutacjami związanymi z wrażliwością na leczenie gefitynibem; natomiast mutacja punktowa T790M lub insercja w egzonie 20 związane są z mechanizmami oporności na gefitynib.</p>	<p>Produkt leczniczy Giotrif®, stosowany w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☑ <b>Dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR;</b></li> <li>☑ <b>Dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związku platyny</b></li> </ul>
<p><b>Wskazania do stosowania</b></p>	<p><b>Produkt Iressa® jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK.</b></p> <p>Leczenie produktem Iressa® powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka to 250 mg (jedna tabletką) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki produktu, powinna ona zostać przyjęta tak szybko jak pacjent sobie o tym przypomniał. Jeśli czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godzin, pacjent nie powinien zażywać pominiętej dawki. Pacjent nie powinien zażywać podwójnej dawki (w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Iressa® u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Gefitynib nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazanym NDRP.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b></p> <p>U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby (stopień B lub C w skali Child-Pugh) z powodu marskości wątroby występuje zwiększone stężenie gefitynibu w osoczu. Należy dokładnie monitorować tych pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Stężenie nie było zwiększone u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej lub bilirubiny z powodu przerzutów w wątrobie.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b></p> <p>Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli wartość klirensu kreatyniny &gt; 20 ml/min. Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 20 ml/min są ograniczone i zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów.</p> <p><b>Pacjenci w podszczytym wieku</b></p>	<p>Leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego Giotrif® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego.</p> <p>Status mutacji EGFR powinien być potwierdzony przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Giotrif®.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę. Produkt leczniczy Giotrif® powinien być przyjmowany na czczo. Nie należy spożywać posiłków co najmniej 3 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego Giotrif®.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Giotrif® powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub braku tolerancji przez pacjenta.</p> <p>Można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę u pacjentów, którzy tolerują dawkę początkową 40 mg/dobę (tzn. brak biegunki, wysypki skórnej, zapalenia jamy ustnej) i innych działań niepożądanych stopnia &gt; 1 wg CTCAE) w ciągu pierwszego cyklu leczenia (21 dni w przypadku NDRP z mutacją EGFR i 28 dni w przypadku NDRP płaskonabłonkowego. Nie należy zwiększać dawki u pacjentów, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobowo dawka wynosi 50 mg. Dostosowanie dawki do działań niepożądanych Skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia objawowych działań niepożądanych (np. ciężkiej/uporczywej biegunki lub skórnych działań niepożądanych) może być czasowe przerwanie leczenia oraz zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem leczniczym Giotrif®.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w pełnej wersji CHPL Giotrif®.</p>

9.7. Charakterystyki produktów leczniczych.

Cecha	Iressa® (gefitynib) [42] Komparator	Giotrif® (afatynib) [44] Komparator
<p><b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b></p>	<p>Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. Osoby z genotypem wolnego metabolizmu CYP2D6 Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm CYP2D6, jednak należy ściśle monitorować działania niepożądane u tych pacjentów.</p> <p><u>Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności</u></p> <p>U pacjentów źle tolerujących działania niepożądane leku takie, jak biegunka lub reakcje skórne zaleca się krótką przerwę w leczeniu (do 14 dni) i ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Iressa® w dawce 250 mg. U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia po przerwie w terapii, należy zaprzestać stosowania gefitynibu i rozważyć inny sposób leczenia.</p> <p>Tabletki powlekane (tabletki).</p> <p>Brazowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „Iressa 250” na jednej stronie tabletki, druga strona gładka.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Tabletka może być zażywana doustnie z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia. Tabletkę można poknać w całości popijając wodą, lub jeśli podawanie całej tabletki nie jest możliwe, tabletkę może być podana po rozpuszczeniu w wodzie (niegazowanej). Nie należy używać innych płynów. Tabletkę należy wrzucić do szklanki w połowie wypełnionej wodą, nie należy kruszyć tabletki. Można raz na jakiś czas zamieszać, aż tabletkę się rozpuści (może to trwać do 20 minut). Zawiesinę należy wypić niezwłocznie po przygotowaniu (tj. w ciągu 60 minut). Szklankę należy ponownie napełnić do połowy wodą i wypić. Roztwór można podawać także przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię.</p>	<p>Tabletki powlekane (tabletki).</p> <p>Giotrif® 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg tabletki powlekane.</p> <p>Tabletka w kolorze białym do żółtawego, okrągła, obustronnie wypukła, o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T20”, „T30”, „T40” lub „T50” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Giotrif® jest przeznaczony do podawania drogą doustną. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Jeśli pokniecie całej tabletki nie jest możliwe, można ją rozpuścić w 100 ml niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnych innych płynów. Tabletkę należy umieścić w szklance z wodą bez jej uprzedniego rozkruszenia, od czasu do czasu mieszając przez maksymalnie 15 minut, do momentu aż rozpadnie się na bardzo małe cząstki. Zawiesinę należy wypić natychmiast. Szklankę należy przepłukać około 100 ml wody, którą także należy wypić. Zawiesinę można także podać przez zgłębnik żołądkowy.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią.</p> <p>Rozważając zastosowanie produktu Iressa® w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego NDRP jest istotnym, aby u wszystkich pacjentów podjąć próby badania w celu wykrycia obecności mutacji EGFR w tkance nowotworowej. Jeżeli materiał z guza nowotworowego jest niezdatny do oceny, wtedy można wykorzystać krążący DNA nowotworu (ang. <i>circulating tumour DNA</i>, ctDNA) uzyskany z krwi (osocza). W celu uniknięcia fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń do określenia statusu mutacji EGFR w guzie nowotworowym lub na podstawie badania ctDNA należy stosować wyłącznie solidny, wiarygodny i czuły test(y) o udowodnionej przydatności.</p> <p>Ponadto należy zachować szczególne środki ostrożności w czasie stosowania Iressa®, ze względu na ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- śródmiąższowej choroby płuc,</li> <li>- hepatotoksyczności i zaburzeń czynności wątroby,</li> <li>- interakcji z innymi lekami,</li> </ul> <p>a także u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>	<p>Nadwrażliwość na afatynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Oceniając status mutacji EGFR u pacjenta ważne jest, aby wybrać poprawnie zwiadowaną i wiarygodną metodologię, co pozwoli uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników.</p> <p>Ponadto należy zachować szczególne środki ostrożności w czasie stosowania Giotrif®, ze względu na ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- biegunki,</li> <li>- skórnym działaniach niepożądanych,</li> <li>- śródmiąższowej choroby płuc;</li> <li>- ciężkich zaburzeń czynności wątroby;</li> <li>- zapalenia rogówki;</li> <li>- zaburzeń czynności lewej komory serca</li> </ul> <p>a także u pacjentów płci żeńskiej, z mniejszą masą ciała oraz współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek, pacjentów stosujących silne inhibitory P-gp. Pacjenci cierpiący na rzadką dziedziczną nietolerancję galaktozy, brak laktozy lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.</p> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Giotrif®.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha		Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Iressa® (geftyrynib) [42] Komparator	Giotrif® (afatynib) [44] Komparator	
	<p>Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia ciężkiej lub utrzymującej się biegunki, nudności, wymiotów lub braku łaknienia, ze względu na możliwość odwodnienia. W razie wystąpienia powyższych objawów należy zastosować właściwe leczenie.</p> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Iressa®.</p>	<p>Rodzaje działań niepożądanych są ogólnie związane z mechanizmem działania afatynibu, tj. hamowaniem EGFR. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka i skórne działania niepożądane oraz zapalenie jamy ustnej i zanokcica. Generalnie zmniejszenie dawki wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania częstszych działań niepożądanych.</p> <p>Wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Giotrif® w dawce 40 mg raz na dobę, u 57% pacjentów w badaniu LUX-Lung 3 i u 25% pacjentów w badaniu LUX-Lung 8 konieczne było zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których zaprzestano terapii ze względu na działania niepożądane biegunkę oraz wysypkę/trądzik, wynosił odpowiednio, 1,3% oraz 0% w badaniu LUX-Lung 3 oraz 3,8% i 2,0% w badaniu LUX-Lung 8. Działania niepożądane o obrazie chorobowym zbliżonym do choroby śródmiąższowej płuc zdiagnozowano u 0,7% pacjentów leczonych afatynibem. Odnotowano występowanie печerzowitych i złuszcających chorób skóry, w tym rzadkich przypadków sugerujących zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka, chociaż w tych sytuacjach stwierdzono inne możliwe przyczyny.</p>	
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Z łącznych danych pochodzących z badań klinicznych III fazy ISEL, INTEREST i IPASS (2462 pacjentów leczonych gefitynibem) wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi, stwierdzanymi u ponad 20% pacjentów, są biegunka i objawy skórne (w tym wysypka, trądzik, suchość skóry i świąd). Działania niepożądane występują zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia i najczęściej są odwracalne. U około 8% pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane (3. lub 4. stopnia według Wspólnej Skali Toksyczności - Common Toxicity Criteria, CTC), a u 3% pacjentów przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. U 1,3% pacjentów wystąpiła choroba śródmiąższowa płuc, często ciężka (3. do 4. stopnia CTC). Stwierdzono przypadki zgonu z powodu śródmiąższowej choroby płuc.</p> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych znajduje się w pełnej wersji ChPL Iressa®.</p>	<p>Szczegółowy opis działań niepożądanych znajduje się w pełnej wersji ChPL Giotrif®.</p>	
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Astrazeneca AB S-151 85 Södertälje Szwecja</p>	<p>Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Niemcy</p>	
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>EU/1/09/526/001 EU/1/09/526/002</p>	<p>Giotrif 20 mg tabletki powlekane EU/1/13/879/001 EU/1/13/879/002 EU/1/13/879/003 Giotrif 30 mg tabletki powlekane EU/1/13/879/004 EU/1/13/879/005 EU/1/13/879/006 Giotrif 40 mg tabletki powlekane EU/1/13/879/007 EU/1/13/879/008 EU/1/13/879/009 Giotrif 50 mg tabletki powlekane EU/1/13/879/010 EU/1/13/879/011</p>	

9.7. Charakterystyki produktów leczniczych.

Substancja czynna (nazwa handlowa)	
Cecha	Giotrif® (afatinib) [44] Komparator
	Iressa® (gefitynib) [42] Komparator
	EU/1/13/879/012
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 września 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: brak danych.
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p>
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	<p><u>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</u></p> <p><input type="checkbox"/> Dla żądanie Europejskiej Agencji Leków;</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli data przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.</p>

## 10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z obecnością aktywującej mutacji EGFR.
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	3.12.2018

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 12.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2; rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.2. Etiologia i patogeneza</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.



<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.3.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3, rozdz. 2.4, rozdz. 2.5.3.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5 .
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i rozdz. 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.



<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• analizę rynku sprzedaży leków,</li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• rejestry?</li> </ul>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



*Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?*

Nie dotyczy