

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



**PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) SKOJARZONY  
Z CHEMIOTERAPIĄ W I LINII LECZENIA  
NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA O TYPIE  
NIEPŁASKONABŁONKOWYM**



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 20 grudnia 2018 roku

W dniu 24 lipca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.34.2019.JM.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**MSD Polska Sp. z o.o.**

Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>8</b>
2.1. Definicja .....	8
2.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	9
2.3. Etiologia i patogenezę .....	16
2.4. Przebieg choroby i rokowanie .....	16
2.5. Rozpoznanie .....	18
2.5.1. Diagnostyka .....	18
2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania .....	20
2.6. Metody leczenia .....	23
2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii .....	24
2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe .....	24
2.7.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta .....	26
<b>3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>29</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>34</b>
4.1. Status refundacyjny w Polsce .....	34
4.2. Rekomendacje finansowe .....	37
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA .....</b>	<b>39</b>
5.1. Badania obserwacyjne .....	39
5.2. Analizy AWA AOTMiT .....	39
5.3. Program lekowy .....	40
<b>6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....</b>	<b>41</b>
6.1. Skuteczność schematu z PMX .....	41
6.1.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej.....	41
6.1.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej.....	41
6.1.3. Wnioski .....	42
6.2. PMX w terapii podtrzymującej.....	42
6.2.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej.....	42
6.2.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej.....	43

6.2.3. Wnioski .....	44
<b>7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM.....</b>	<b>45</b>
7.1. Populacja docelowa .....	45
7.2. Interwencja .....	45
7.3. Komparatory.....	46
7.4. Punkty końcowe .....	47
7.5. Metodyka badań.....	48
<b>8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW .....</b>	<b>49</b>
8.1. Pembrolizumab .....	49
8.2. Cisplatyna .....	53
8.3. Karboplatyna .....	57
8.4. Pemetreksed .....	62
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>69</b>
<b>10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>	<b>76</b>
<b>ANEKS A. KWESTIONARIUSZE SŁUŻĄCE DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW .....</b>	<b>78</b>
A.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EORTC QLQ LC13 .....	78
A.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-30 [63] .....	78
A.3. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 [136].....	79
<b>ANEKS B. REKOMENDACJE FINANSOWE .....</b>	<b>81</b>
B.1. Szczegółowy opis rekomendacji finansowych agencji HTA .....	81

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie(a) niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BEW</b>	Bewacyzumab
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CIS</b>	Cisplatyna
<b>CRB</b>	Karboplatyna ( <i>Carboplatin</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>DCT</b>	Docetaksel
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>ETO</b>	Etopozyd
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GEM</b>	Gemcytabina
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	Liczebność grupy

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

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetreksesem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksesem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
  - $\geq 50\%$ ,
  - 1–49%,
  - $< 1\%$ .

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego pembrolizumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania pembrolizumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia raka płuca,
6. wstępną ocenę kliniczną pembrolizumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać pembrolizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

Rak płuca (ang. *lung cancer*; ICD-10: C34) to złośliwy nowotwór płuc wywodzący się z komórek nabłonkowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*) stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc, natomiast pozostałe 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości [1].

Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, NDRP dzieli się na następujące typy:

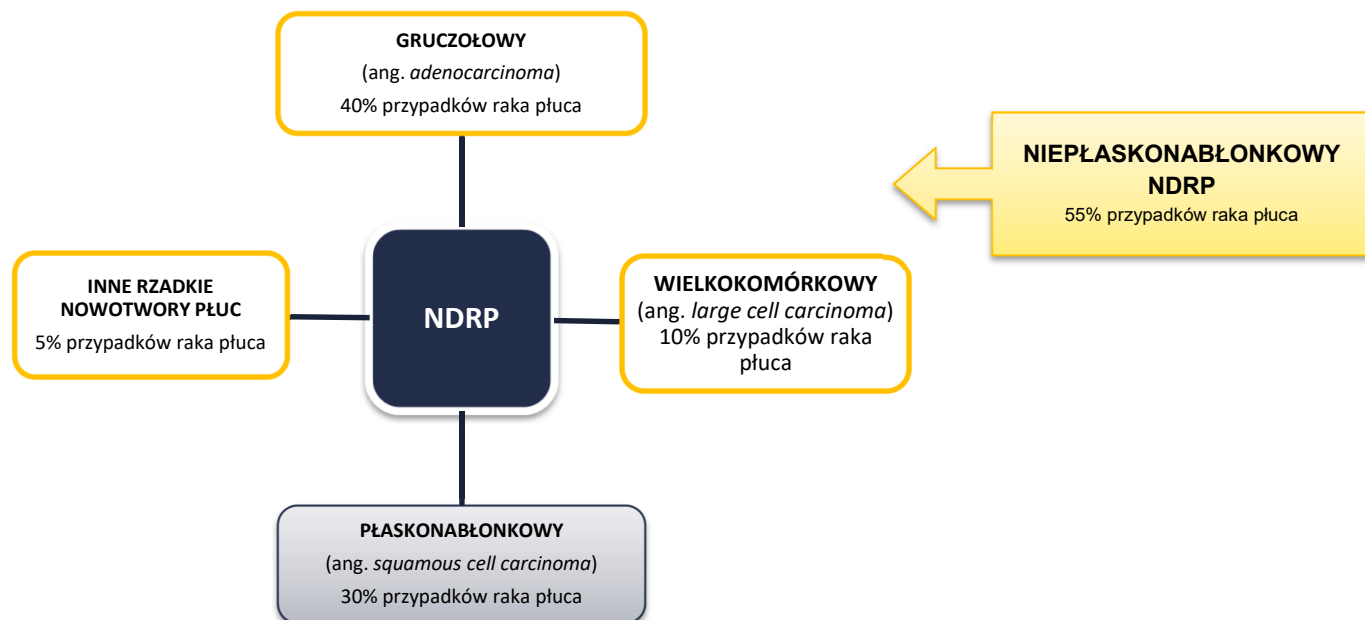
- niepłaskonabłonkowy (około 55% wszystkich przypadków raka płuca):
  - gruczolakorak (40% wszystkich przypadków raków płuca),
  - rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raków płuca),
  - inne rzadkie nowotwory płuc (około 5% wszystkich przypadków raków płuca),
- oraz typ płaskonabłonkowy (około 30% wszystkich przypadków raków płuca, Rysunek 1) [1].

Pozostałe 15% wszystkich przypadków raka płuca stanowi drobnokomórkowy rak płuca.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym (NDRP-NP).

Rysunek 1.

Typy histologiczne NDRP i częstość ich występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca [1, 2]



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



## 2.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Świat

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i drugim co do częstości u kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 2012 roku na świecie odnotowano 1,8 mln zachorowań na raka płuca. Schorzenie to częściej rozpoznawano u mężczyzn niż u kobiet. Liczba zgonów spowodowana rakiem płuca wynosiła natomiast prawie 1,6 mln (Tabela 2). Rak płuca występuje częściej w rozwiniętych regionach świata (Europa, obie Ameryki), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka) [3, 4].

**Tabela 1.**  
Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN 2012) [3]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Rak płuca ogółem	NDRP-NP*	Rak płuca ogółem	NDRP-NP*
<b>Kobiety</b>	583 000	320 650	491 000	270 050
<b>Mężczyźni</b>	1 242 000	683 100	1 099 000	604 450
<b>Ogółem</b>	1 825 000	1 003 750	1 590 000	874 500

\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że nieplaskonablonkowy NDRP stanowi 55% wszystkich przypadków raka płuca.

Zgodnie z estymacjami GLOBOCAN w 2018 roku na świecie odnotowanych zostanie ponad 2 mln zachorowań na raka płuca, a liczba zgonów spowodowana rakiem płuca wyniesie natomiast prawie 1,8 mln (Tabela 2) [5].

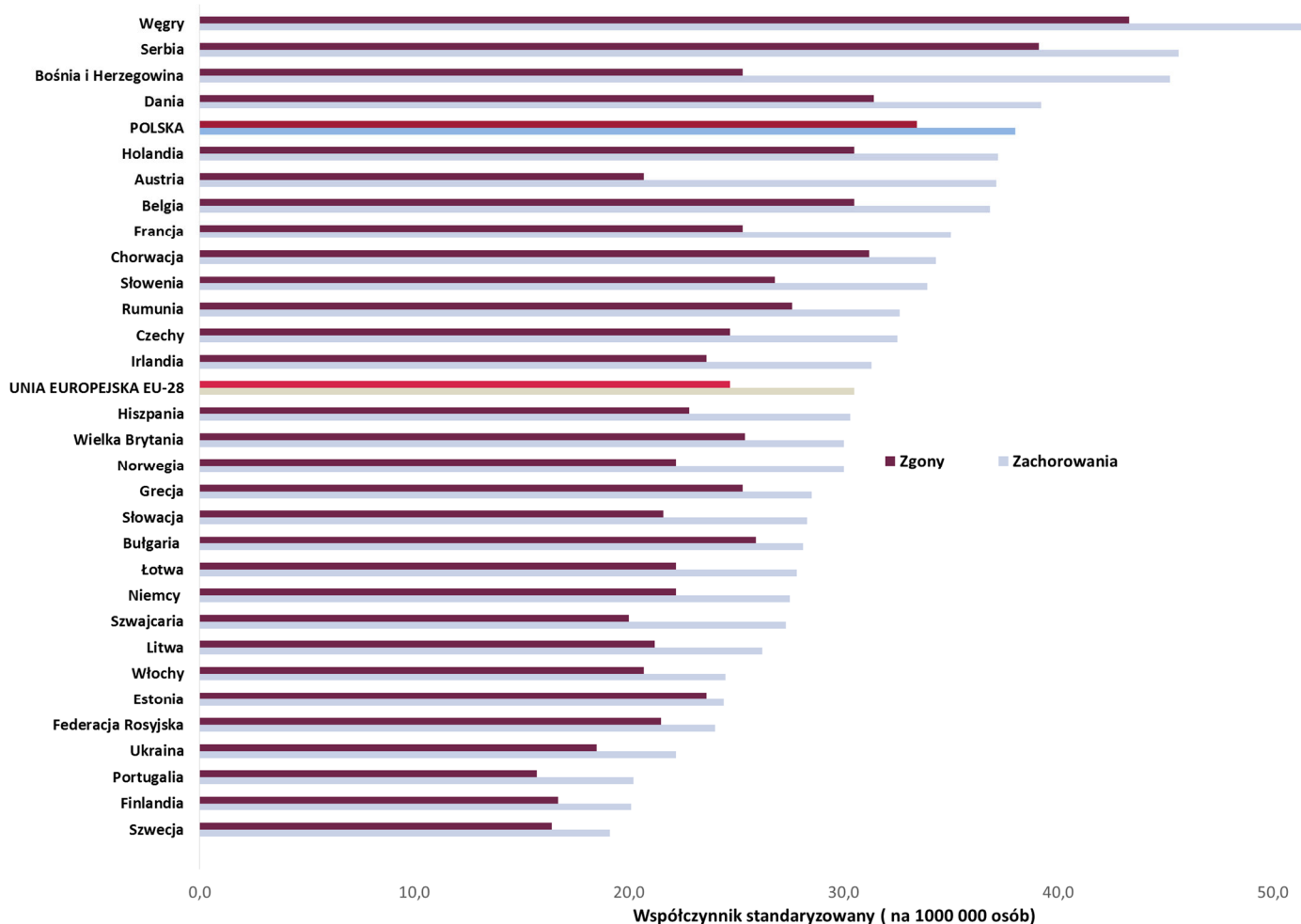
**Tabela 2.**  
Estymowana liczba zachorowań i zgonów na raka płuca na świecie w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [5]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Rak płuca ogółem	NDRP-NP*	Rak płuca ogółem	NDRP-NP*
<b>Kobiety</b>	725 352	398 944	576 060	316 833
<b>Mężczyźni</b>	1 368 524	752 688	1 184 947	651 721
<b>Ogółem</b>	2 093 876	1 151 632	1 761 007	968 554

\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że nieplaskonablonkowy NDRP stanowi 55% wszystkich przypadków raka płuca.

### Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w Unii Europejskiej (UE, dane dla 28 krajów członkowskich), w 2012 roku odnotowano ponad 312 tys. przypadków zachorowań na raka płuca i ponad 267 tys. zgonów z powodu tego nowotworu, co odpowiada standaryzowanym współczynnikom odpowiednio 30,5/100 tys. osób oraz 24,7/100 tys. osób. Do krajów europejskich o wysokim wskaźniku zachorowań i zgonów na raka płuca należą m.in. Węgry, Serbia, Dania, a także Polska (Wykres 1.) [6].

**Wykres 1.****Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuc w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [6]**

Według estymowanych danych GLOBOCAN w Europie w 2018 roku odnotowanych zostanie około 470 tys. zachorowań na raka płuca (Tabela 3, Rysunek 2). Schorzenie to będzie dwa razy częściej raportowane u mężczyzn niż u kobiet. Liczba zgonów spowodowana rakiem płuc wyniesie natomiast około 390 tys. (Tabela 3, Rysunek 3) [7].

**Tabela 3.****Estymowana liczba zachorowań i zgonów na raka płuc w Europie w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [7]**

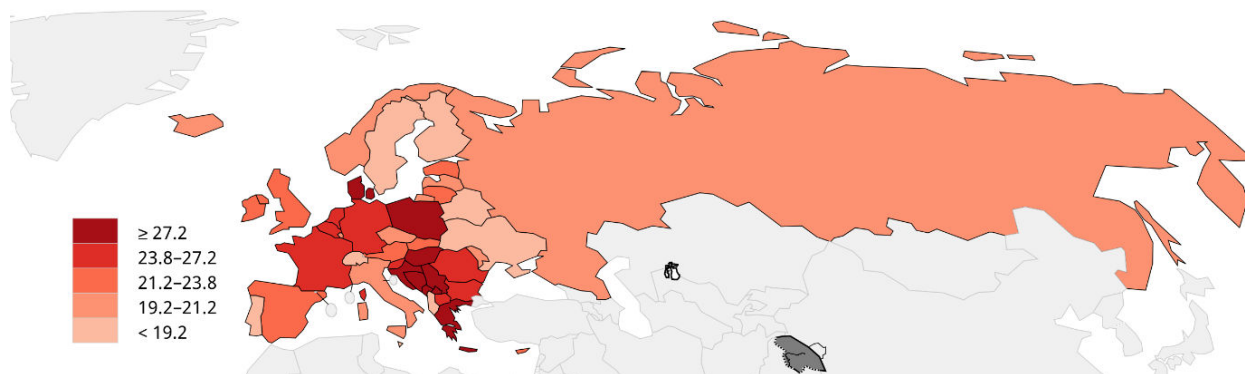
Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Rak płuc ogółem	NDRP-NP*	Rak płuc ogółem	NDRP-NP*
<b>Kobiety</b>	158 196	87 008	120 597	66 328
<b>Mężczyźni</b>	311 848	171 516	267 316	147 024
<b>Ogółem</b>	470 039	258 521	387 913	213 352

\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że nieplaskonablonkowy NDRP stanowi 55% wszystkich przypadków raka płuc.

**Rysunek 2.**  
**Estymowane wskaźniki zachorowań na 100 000 osób na raka płuca w roku 2018 w Europie (GLOBOCAN 2018) [7]**



**Rysunek 3.**  
**Estymowane wskaźniki zgonów na 100 000 osób z powodu raka płuca w roku 2018 w Europie (GLOBOCAN 2018) [7]**



## Polska

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku zachorowania na raka płuca stanowiły 17,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn (II miejsce za rakiem gruczołu krokowego) oraz 9,5% wśród kobiet (III miejsce za rakiem piersi oraz rakiem jelita grubego). Rak płuca stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (odpowiednio 29,3% i 17,1% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi) [8, 9].

W 2016 roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano ponad 14 tys. zachorowań na raka płuca wśród mężczyzn oraz prawie 8 tys. przypadków zachorowań wśród kobiet. W tym samym roku odnotowano ponad 16 tys. zgonów spowodowanych rakiem płuca u mężczyzn oraz prawie 8 tys. u kobiet (Tabela 4) [8, 9]. Natomiast według danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) w 2012 roku w Polsce roczna, 3- i 5-letnia chorobowość<sup>1</sup> raka płuca wynosiła odpowiednio 12 tys., 22 tys. i 27 tys. osób (Wykres 2) [10].

<sup>1</sup> Liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby w ciągu ostatniego roku, 3- i 5 lat.

W Polsce, według estymowanych danych GLOBOCAN w 2018 roku odnotowanych zostanie prawie 29 tys. zachorowań na raka płuca. Schorzenie to częściej będzie raportowane u mężczyzn niż u kobiet (Tabela 5). W 2018 roku w Polsce estymowana 5-letnia chorobowość raka płuc wśród mężczyzn i kobiet wyniesie ponad 30 tys. osób (Tabela 6). Liczba zgonów spowodowana rakiem płuc wyniesie natomiast około 27 tys. (Tabela 5) [7, 11].

**Tabela 4.**  
Zachorowania i zgony z powodu raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2016 roku (KRN) [8, 9, 12, 13]

Płeć	Zachorowalność			Zgony		
	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków rak płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP-NP*	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków rak płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP-NP*
<b>2016 rok</b>						
<b>Kobiety</b>	19,1/100 000	7 730	4 252	17,8/100 000	7 635	4 199
<b>Mężczyźni</b>	44,4/100 000	14 466	7 956	48,6/100 000	16 177	8 898
<b>Ogółem</b>	30,0/100 000	22 196	12 208	30,8/100 000	23 812	13 097

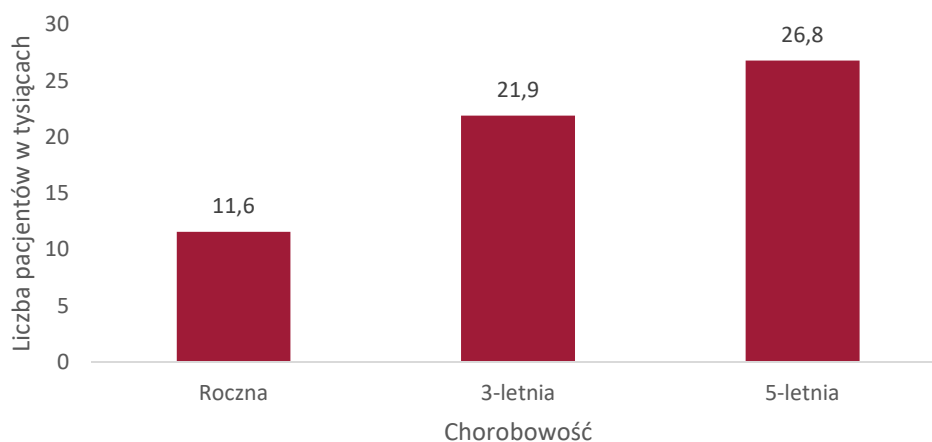
\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że nieplaskonablonkowy NDRP stanowi 55% wszystkich przypadków raka płuca.

**Tabela 5.**  
Estymowana liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuc w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [7, 11]

Płeć	Zachorowalność			Zgony		
	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków rak płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP-NP*	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków rak płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP-NP*
<b>Kobiety</b>	24,5/100 000	10 588	5 823	21,2/100 000	9 374	5 156
<b>Mężczyźni</b>	52,7/100 000	17 995	9 897	49,5/100 000	17 135	9 424
<b>Ogółem</b>	36,5/100 000	28 583	15 721	33,2/100 000	26 509	14 580

\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że nieplaskonablonkowy NDRP stanowi 55% wszystkich przypadków raka płuca.

**Wykres 2.**  
Chorobowość jednoroczna, 3- i 5-letnia na nowotwór płuc w Polsce w 2012 roku (PTO, WHO) [10]



PTO – Polskie Towarzystwo Onkologiczne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*);

**Tabela 6.**  
**Estymowana liczba pacjentów (chorobowość 5-letnia) z rakiem płuca w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [7, 11]**

Płeć	Chorobowość 5-letnia		
	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków rak płuca ogółem	Liczba przypadków NDRP-NP*
<b>Kobiety</b>	BD	12 544	6 899
<b>Mężczyźni</b>	BD	17 892	9 841
<b>Ogółem</b>	BD	30 436	16 740

\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że niepłaskonabłonkowy NDRP stanowi 55% wszystkich przypadków raka płuca.

NDRP stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuca, natomiast pozostałe 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy [1]. Podtyp NDRP, rak niepłaskonabłonkowy, stanowi około 55% wszystkich przypadków raka płuca [1].

W momencie diagnozy NDRP zaawansowane stadium choroby (IV) stwierdza się u znacznego odsetka pacjentów [14]. W zależności od źródła odsetek pacjentów z NDRP w stopniu IV wynosi od około 40% do około 80% [14, 15].

Wnioskowane wskazanie nie obejmuje chorych z obecnością mutacji EGFR oraz chorych z rearanżacją genów ALK lub ROS-1. Chorzy z mutacją EGFR stanowią około 10–15% pacjentów, rearanżację genu ALK stwierdza się u 3 do 7% osób, a rearanżacja genu ROS-1 dotyczy 1-2% chorych [16, 100]. Łącznie chorzy z zaburzeniami cytogenetycznymi stanowią ok. 20% pacjentów z NDRP.

Dostępne dane odnoszące się do poziomu ekspresji białka PD-L1 w komórkach NDRP, będącego czynnikiem predykcyjnym leczenia opartego na przeciwciałach anti-PD1 i anti-PD-L1, są ograniczone, co można tłumaczyć faktem, że pomiary ekspresji PD-L1 dokonuje się od niedawna. Dostępne dane wskazują, że ekspresja PD-L1 w przynajmniej 1% komórek występuje u około 61–66% pacjentów z NDRP, a w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP (NDRP-NP) u około 63–65% (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
**Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu**

Publikacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP	
	≥1% komórek	≥50% komórek
<b>NDRP</b>		
<b>McLaughlin 2016 [17]</b>	Ogółem: 25%	
<b>D’Incecco 2015 [18]</b>	Ogółem: 45%–50%	
<b>Garon 2015 [19]</b>	60,8%	23,2%
<b>ASCO Annual Meeting 2015 [20]</b>	Ogółem 71%	
<b>Velcheti 2014 [21]</b>	Ogółem: 25-36%	
<b>Herbst 2016 [22]</b>	66%	28%
<b>Reck 2016 [23]</b>	bd	30,2%
<b>NDRP-NP</b>		

Publikacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP	
	≥1% komórek	≥50% komórek
<b>Gandhi 2018a [24]</b>	63%	33%
<b>Langer 2016a [25]</b>	65%	30%

NDRP-NR – nieplaskonablonkowy NDRP;

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

- niwolumabu (Opdivo) – data publikacji marzec 2017 roku,
- ozymertynibu (Tagrisso) – data publikacji maj 2017 roku,
- alektynib (Alecensa) – data publikacji wrzesień 2018 roku,
- cerytynib (Zykadia) – data publikacji październik 2018 roku,

opublikowanych przez AOTMiT, dostarczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [26–29]. Należy jednak mieć na uwadze, że dane te nie dotyczą zachorowalności na raka płuca, ale chorobowości i obejmują wszystkich pacjentów bez względu na stadium zaawansowania i linię leczenia, jak i pacjentów stosujących opiekę paliatywną oraz nieleczonych (Tabela 8) [26–29].

Dostępne są również dane dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne dostępne w analizie weryfikacyjnej dla atezolizumabu (Tecentriq) opublikowanej w marcu 2018 roku przez AOTMiT, dostarczone przez NFZ (Tabela 8) [30].

**Tabela 8.**  
**Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [26, 30]**

Źródło (rok publikacji)	2012 rok	2013 rok	2014 rok	2015 rok	2016 rok	2017 rok
<b>AWA Tecentriq (2018)* [30]</b>	x	x	2 165	3 160	3 662	2 689 <sup>a</sup>
<b>AWA Zykadia (2018)<sup>b</sup> [29]</b>	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229
<b>AWA Alecensa (2018)<sup>b</sup> [28]</b>						
<b>AWA Tagrisso (2017)<sup>c</sup> [26]</b>	72 360	73 657	75 564	77 059	77 472	x
<b>AWA Opdivo (2017)<sup>c</sup> [27]</b>						

\*W AWA dla Tecentriq (atezolizumab) zostały przedstawione dane NFZ odnośnie do liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca).

a) Dane za rok 2017 obejmują jedynie I–III kwartał.

b) Dane NFZ odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) bez rozróżnienia linii leczenia.

c) Dane NFZ odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) tj. zarówno leczonych w ramach I lub II linii, jak i pacjentów stosujących opiekę paliatywną oraz nieleczonych.

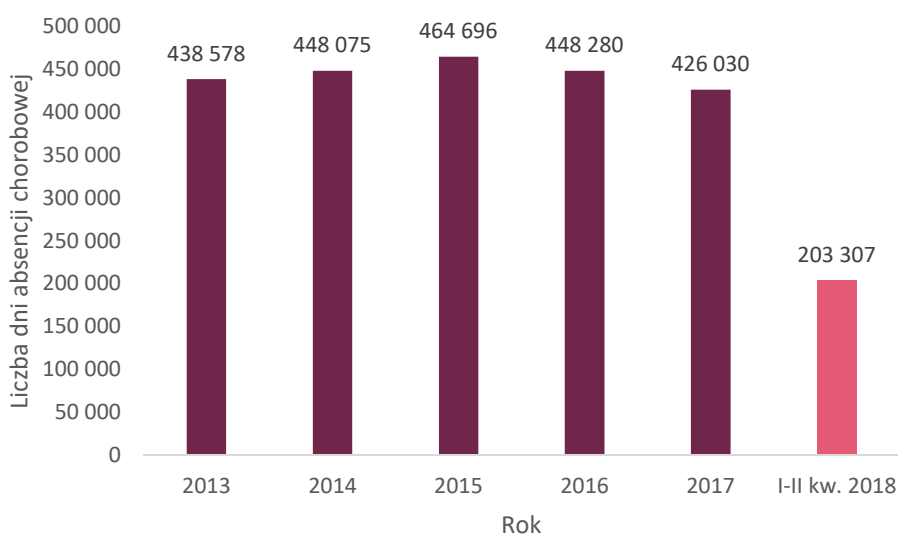
Wysokie wskaźniki epidemiologiczne związane z NDRP sprawiają, że nowotwór ten ma duży wpływ na ponoszone koszty, m.in. związane z leczeniem pacjentów, czy koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych [31]. Nowotwór ten wiąże się również z obniżeniem jakości życia pacjentów, zależnym od stadium zaawansowania choroby oraz zastosowanego leczenia powodującego wystąpienie zdarzeń niepożądanych. W zaawansowanym, przerzutowym stadium raka

płuca niezmiernie istotne dla pacjentów jest nie tylko zapewnienie dłuższego przeżycia, ale poprawa lub przynajmniej nie pogorszenie jakości życia w związku z terapią [14].

Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) pozyskanych z raportów o absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS liczba dni w latach 2013–2017, w ciągu których pracownik nie przyszedł do pracy z powodu nowotworu złośliwego oskrzeli i płuca (dla rozpoznania ICD-10 C34, Wykres 3) wynosiła od 426 tys. do 465 tys. [32]. Liczba zaświadczeń lekarskich (druk L4) wydanych pacjentom z nowotworem złośliwym oskrzeli i płuca (dla rozpoznania ICD-10 C34) wyniosła od 16 tys. do 17,5 tys. (Wykres 4) [32].

### Wykres 3.

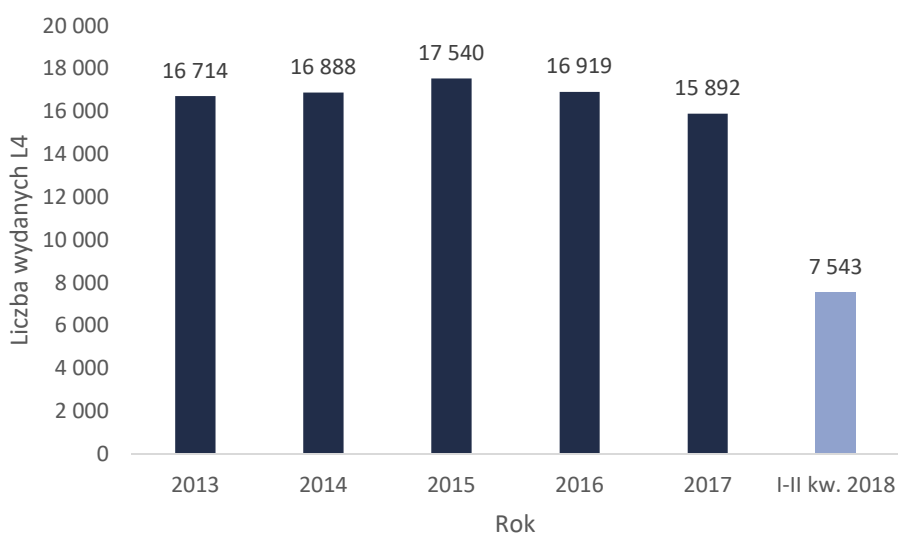
**Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca dla rozpoznania ICD-10 C34 wg danych ZUS [32]**



Dla 2018 roku dostępne dane jedynie dla I i II kwartału.

### Wykres 4.

**Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych osobom chorym na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca dla rozpoznania ICD-10 C34 wg danych ZUS [32]**



Dla 2018 roku dostępne dane jedynie dla I i II kwartału.

## 2.3. Etiologia i patogeneza

Rak płuca rozwija się z komórek nabłonkowych w wyniku aktywacji onkogenów lub inaktywacji genów supresorowych. [33, 34]. Najbardziej znanym czynnikiem wpływającym na zachorowanie na raka płuca jest czynne lub bierne palenie tytoniu (działanie rakotwórcze składników dymu tytoniowego). Nałóg nikotynowy 20-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu płuca. Eksperci szacują, że ok. 9 mln Polaków jest uzależnionych od papierosów. Palenie papierosów jest przyczyną 87%–91% zachorowań na raka płuca u mężczyzn i 57%–86% u kobiet. Ryzyko wystąpienia raka płuca jest ściśle związane z liczbą wypalanych dziennie papierosów oraz długością trwania nałogu. Połowa osób uznanych za wieloletnich palaczy umiera o ok. 20–25 lat wcześniej niż osoby niepalące. Zgodnie z badaniami, palenie papierosów wpływa także negatywnie na osoby niepalące. Bierne palenie podnosi ryzyko zachorowania na raka płuca o jedną czwartą, zwiększa także zagrożenie rakiem krtani i przełyku [35–38]. Typ płaskonabłonkowy NDRP jest bardzo silnie związany z paleniem papierosów. Jeden z podtypów niepłaskonabłonkowego NDRP tj. gruczolakorak występuje często wśród obecnych i byłych palaczy, ale jest też najczęściej występującym podtypem raka u osób, które nigdy nie paliły [39, 40].

Do innych, zewnątrzpochodnych czynników wpływających na ryzyko raka płuc należy również ekspozycja na fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe, do których należą: radon, nikiel, chrom, arsen, azbest i związki węglowodorowe [35]. Na zwiększone ryzyko wystąpienia raka płuca wpływa także zły stan powietrza. Według badań organizacji HEAL Polska (ang. *Health and Environment Alliance*) wysoki poziom stężenia pyłu zawieszonego (mieszanki związków organicznych i nieorganicznych potocznie nazywanej smogiem) pochodzącego z palenisk oraz ruchu samochodowego jest przyczyną co 8. zachorowania na raka płuca w Polsce [41, 42].

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

## 2.4. Przebieg choroby i rokowanie

Rak płuca przebiega długo w sposób bezobjawowy, czego skutkiem jest częste rozpoznawanie choroby w wysokim stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe) [43]. W przebiegu raka płuca najczęściej występuje długotrwały kaszel lub zmiana charakteru obecnego kaszlu. Pojawia się także uczucie duszności, świszczący oddech, a w kolejnych etapach chrypka i krwioplucie. Objawom tym towarzyszy szybkie męczenie się, utrata masy ciała i apetytu [31]. Szczegółowy opis objawów raka płuca przedstawiono poniżej (Rysunek 4).

Wysokie wskaźniki epidemiologiczne oraz złe rokowanie u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów. W stadium zaawansowania IIIB lub IV często poza objawami samej choroby, występują dodatkowo choroby współtowarzyszące, a także zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem. Poza pogorszeniem funkcjonowania w aspekcie

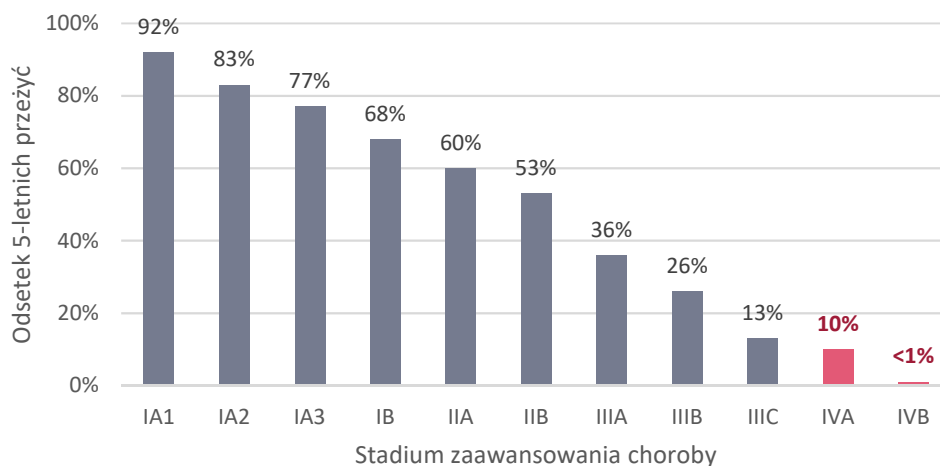


fizycznym dochodzi do pogorszenia sfery psychicznej i społecznej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuc często odczuwają izolację społeczną, pogorszony nastrój i problemy emocjonalne. Na problemy sfery psychicznej i społecznej duży wpływ ma pogorszenie warunków finansowych pacjentów, co jest spowodowane wydatkami związanymi z leczeniem lub też rezygnacją lub zmniejszeniem aktywności zawodowej. Uwzględniając pogorszenie jakości życia pacjentów z rakiem płuca zaleca się poza opieką medyczną także wsparcie psychologiczne chorych i ich rodzin [44].

#### Rysunek 4. Objawy raka płuca [43]

<b>Objawy ogólne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kaszel (45%–75% pacjentów), u 1/3 pacjentów występuje kaszel z odkrztuszeniem wydzieliny,</li> <li>• duszność (30%–50% pacjentów), spowodowana obturacją dróg oddechowych przez guz, obecnością zmian zapalnych, płynu w jamie opłucnej i osierdziu, a także postępującym rozsiewem nowotworu drogami układu limfatycznego,</li> <li>• niedodma płuca z towarzyszącymi zmianami zapalnymi, ropnymi (ropień płuca) i wysiękiem płuca (częsty objaw typu płaskonabłonkowego NDRP, brak danych dotyczących odsetka pacjentów z tego typu objawami),</li> <li>• zmiana charakteru lub nasilenia kaszlu oraz pojawienie się krwi w płwocinie (19%–29% pacjentów),</li> <li>• ból (25%–50% pacjentów), wynik naciekania guza na opłucną ścienną lub ścianę klatki piersiowej, zatorowości płuc lub zapalenia płuc.</li> </ul>
<b>Objawy związane z naciekaniem guza na sąsiednie struktury klatki piersiowej</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• porażenie nerwu przeponowego i uniesienia przepony, widoczne na zdjęciu radiologicznym,</li> <li>• porażenie nerwu krtaniowego wstecznego po lewej stronie, powodującego chrypkę,</li> <li>• wysięk opłucnowy,</li> <li>• zespół górnego rowka klatki piersiowej (zespół Pancoast'a) z bólami barku, kończyny górnej i opadaniem powieki w wyniku naciekania splotu barkowego i pnia współczulnego,</li> <li>• zespół żyły głównej górnej (z.ż.g.g); występuje w przypadku naciekania lub ucisku przez guz pierwotny lub powiększone węzły chłonne: obrzęk twarzy i szyi, sinica, rozdęcie żył szyjnych; objawy niedomogi oddechowej.</li> </ul>
<b>Objawy związane z przerzutami odległymi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przerzuty do nadnerczy - zaburzenia wydzielania hormonów nadnerczy we wszystkich formach,</li> <li>• przerzuty do wątroby – zwykle bez objawów, może pojawić się ból brzucha, żółtaczka,</li> <li>• przerzuty do kości – bóle kostne, złamania patologiczne, bolesność uciskowa w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej,</li> <li>• przerzuty do OUN - objawy nieogniskowe, w tym bóle głowy, nudności, wymioty oraz objawy ogniskowe, np. zaburzenia sensomotoryczne, drgawki, niedowłady i zawroty głowy.</li> </ul>

Rak płuca uważany jest za jeden z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku IV stadium zaawansowania – stan sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta [1, 45]. Według szacunków raka płuca w IV stadium zaawansowania rozpoznaje się u około 40 do 80% (średnio u 60% pacjentów) w momencie diagnozy NDRP [14, 15, 46]. Najbardziej niekorzystnym rokowaniem charakteryzuje się przerzutowy NDRP, w uogólnionym IV stadium zaawansowania, który jest często trudny do leczenia. Odsetek pacjentów z 1-rocznym i 3-letnim przeżyciem wynosi odpowiednio 23% i 19% dla stadium IVA oraz 10% i 4% dla stadium IVB. Natomiast odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem wynosi <1% dla stadium IVB i 10% dla stadium IVA (Wykres 5) [47–49].

**Wykres 5.****Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji AJCC 8. edycja [47, 48]**

## 2.5. Rozpoznanie

### 2.5.1. Diagnostyka

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

- biopsję przez ścianę klatki piersiowej (w przypadku zmian obwodowych najbardziej odpowiednią jest biopsja transtorakalna pod kontrolą obrazu tomografii komputerowej),
- biopsję endoskopowa pod kontrolą ultrasonografu (szczególnie przydatna w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia) [1, 35, 43].

Biopsja uznawana jest za inwazyjną metodę diagnostyczną, której przebieg wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak pojawiająca się w 30% przypadków odma opłucnowa, a także krwiopłucie, bolesność i/lub krwiak w miejscu wkłucia, porażenie nerwu międzyżebrowego, krwawienie do jamy opłucnej, zator powietrzny płuca i rozsiew nowotworowy w kanale wkłucia [50].

Niezbędnym elementem diagnostyki raka płuca, wpływającym w późniejszym etapie na wybór właściwego leczenia, jest także określenie stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* inaczej znana jako WHO-Zubroda) lub wg skali Karnofsky'ego (Tabela 9) [35].

Diagnostyka raka płuca powinna także uwzględniać badania molekularne. Przy kwalifikowaniu pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR niezbędna jest ocena stanu genu EGFR

(obecność aktywującej mutacji), w przypadku oceny możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK zalecane jest przeprowadzenie badań w kierunku rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) oraz rearanżacji genu ROS-1. Natomiast przy kwalifikowaniu pacjentów do stosowania immunoterapii (pembrolizumabu) w diagnostyce wymagane jest określenie poziomu ekspresji PD-L1 [1, 35].

W przypadku oceny poziomu ekspresji PD-L1, pobrany w trakcie biopsji materiał (utrwalony w formalinie i zatopiony w bloczku parafinowym) bada się poprzez wykorzystanie techniki immunohistochemii (podanie przeciwciała przeciwko poszukiwanym składnikom preparatu). Wykonując test na obecność PD-L1 niezbędne jest uzyskanie preparatu zawierającego minimum 100 żywych komórek nowotworowych. Może być on przeprowadzony w trakcie pierwotnej diagnostyki, jak i w okresie pomiędzy stosowaniem kolejnych linii leczenia, a jego wynik może determinować dalszą ścieżkę leczenia pacjenta [51].

**Tabela 9.**  
**Skala ECOG i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [52]**

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

## 2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania

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

- cecha T – guz pierwotny,
- cecha N – regionalne węzły chłonne,
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów (Tabela 10) [35, 48].

Oparta na systemie TNM ocena raka płuca jest podstawą do określenia stopnia zaawansowania [35, 48]. Stadium IV obejmuje pacjentów z obecnością przerzutów odległych (M1).

Aktualnie dostępne są dwie wersje systemu klasyfikacji oceny zaawansowania raka płuca:

- wersja 7. – Międzynarodowej Unii Walki z Rakiem (UICC, ang. *Union for International Cancer Control*) obowiązująca od 2010 roku,
- wersja 8. – Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC, ang. *American Joint Committee on Cancer*) obowiązująca od 2018 roku (Tabela 10, Tabela 11) [35, 48].

Najważniejsze różnice w wersji 8. w stosunku do wersji 7. dotyczą stadiów zaawansowania choroby:

- zmieniono definicję stadiów IIA, IIIA, IIIB,
- wyodrębniono i zdefiniowano stadia: IA1, IA2, IA3, IIIC oraz IVA i IVB [35, 48].

**Tabela 10.**  
**Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [35]**

Cecha	Charakterystyka	
	Edycja 7.	Edycja 8.
<b>Cecha T</b>		
<b>X</b>	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek w płwocinie lub wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
<b>T0</b>	Nieobecność cech guza pierwotnego	Nieobecność cech guza pierwotnego
<b>Tis</b>	Rak <i>in situ</i>	Rak <i>in situ</i> Rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (SCIS) Rak gruczolowy <i>in situ</i> (AIS): rak gruczolowy (o średnicy nie większej niż 3 cm) z komponentem lepidycznym
<b>T1</b>	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a) Guz o średnicy nie większej niż 2 cm</li> <li>• b) Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm</li> </ul>	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez widocznych w bronchoskopii cech naciekania bardziej proksymalnie do oskrzela płatowego (tj. bez naciekania oskrzeli głównych): <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1mi: Minimalnie inwazyjny gruczolakorak: rak gruczolowy (o średnicy nie większej niż 3 cm) z dominującym komponentem lepidycznym i naciekaniami o średnicy nie większej niż 5 cm</li> <li>• T1a: Guz o średnicy nie większej niż 1 cm. W kategorii T1a klasyfikowany również rzadko występujący powierzchowny, rozprzestrzeniający się guz każdej wielkości, którego inwazyjny komponent ogranicza się do ściany oskrzela, ale może rozciągać się proksymalnie do oskrzeli głównych.</li> <li>• T1b: Guz o średnicy większej niż 1 cm, ale nie większej niż 2 cm</li> </ul>

Cecha	Charakterystyka	
	Edycja 7.	Edycja 8.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1c: Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm</li> </ul>
<b>T2</b>	<p>Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej,</li> <li>• naciekanie opłucnej trzewnej,</li> <li>• towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca.</li> </ul> <p>T2a: Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm</p> <p>T2b: Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm</p>	<p>Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie oskrzela głównego bez względu na odległość od ostrogi głównej, bez zajęcia ostrogi głównej,</li> <li>• naciekanie opłucnej trzewnej,</li> <li>• towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc spowodowane zamknięciem oskrzela dochodzące do okolicy wnęki lub obejmujące część lub całe płuco,</li> </ul> <p>T2a: Guz o średnicy nie większej niż 4 cm lub jeśli rozmiar guza nie może być ustalony</p> <p>T2b: Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm</p>
<b>T3</b>	<p>Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ściana klatki piersiowej, przepona, nerw przeponowy, opłuczna śródpiersiowa, osierdzie.</li> </ul> <p>lub</p> <p>Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia</p> <p>lub</p> <p>Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca</p>	<p>Guz o średnicy większej niż 5, ale nie większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opłuczna ścienna, ściana klatki piersiowej (włącznie z guzem szczytu płuca), nerw przeponowy, osierdzie, lub obecność innych zmian guzowatych w tym samym płacie co guz pierwotny</li> </ul>
<b>T4</b>	<p>Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, nerw krtoniowy wsteczny, przełyk, kręgi, ostroga główna</li> </ul> <p>lub</p> <p>Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca.</p>	<p>Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przepona, śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, nerw krtoniowy wsteczny, przełyk, kręgi, ostroga główna, obecność innych zmian guzowatych w innym płacie po tej samej stronie co guz pierwotny</li> </ul>
<b>Cecha N</b>		
<b>NX</b>	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
<b>N2</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/ lub rozwidlenia tchawicy	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/ lub rozwidlenia tchawicy
<b>N3</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowym po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowym po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
<b>Cecha M</b>		
<b>MX</b>	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych	x
<b>M0</b>	Nieobecność przerzutów odległych	Nieobecność przerzutów odległych

Cecha	Charakterystyka	
	Edycja 7.	Edycja 8.
<b>M1</b>	<p>Obecność przerzutów odległych: M1a: Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia, M1b: Przerzuty w odległych narządach</p>	<p>Obecność przerzutów odległych: cM1a: Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia, cM1b: Przerzut pozakłatkowy w jednym narządzie (w tym zajęcie jednego nieregionalnego węzła) cM1c: Liczne przerzuty pozakłatkowe w jednym lub więcej narządach</p> <hr/> <p>Obecność przerzutów odległych, potwierdzonych mikroskopowo: pM1a: Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia potwierdzonych mikroskopowo, pM1b: Przerzut pozakłatkowy w jednym narządzie (w tym zajęcie jednego nieregionalnego węzła) potwierdzony mikroskopowo, pM1c: Liczne przerzuty pozakłatkowe w jednym lub więcej narządach potwierdzone mikroskopowo</p>

**TNM:** tumor – guz (pierwotny), nodus – węzeł (chłonny), metastases – przerzuty (odległe);

**Tabela 11.**  
**Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [35]**

Stopień	Charakterystyka (edycja 7.)			Charakterystyka (edycja 8.)		
	T	N	M	T	N	M
<b>Rak utajony</b>	TX	N0	M0	TX	N0	M0
<b>0</b>	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a, T1b	N0	M0	x	x	x
<b>IA1</b>	x	x	x	T1mi, T1a	N0	M0
<b>IA2</b>	x	x	x	T1b	N0	M0
<b>IA3</b>	x	x	x	T1c	N0	M0
<b>IB</b>	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0	x	x	x
<b>IIB</b>	T2b	N1	M0	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0	T4	N0, N1	M0
<b>IIIB</b>	T4	N2	M0	T3, T4	N2	M0
	Każde T	N3	M0	T1a, T1b, T1c, T2b	N3	M0
<b>IIIC</b>	x	x	x	T3, T4	N3	M0
<b>IV</b>	Każde T	Każde N	M1	Każde T	Każde N	M1
<b>IVA</b>	x	x	x	Każde T	Każde N	M1a, M1b
<b>IVB</b>	x	x	x	Każde T	Każde N	M1c

**TNM:** tumor – guz (pierwotny), nodus – węzeł (chłonny), metastases – przerzuty (odległe);

## 2.6. Metody leczenia

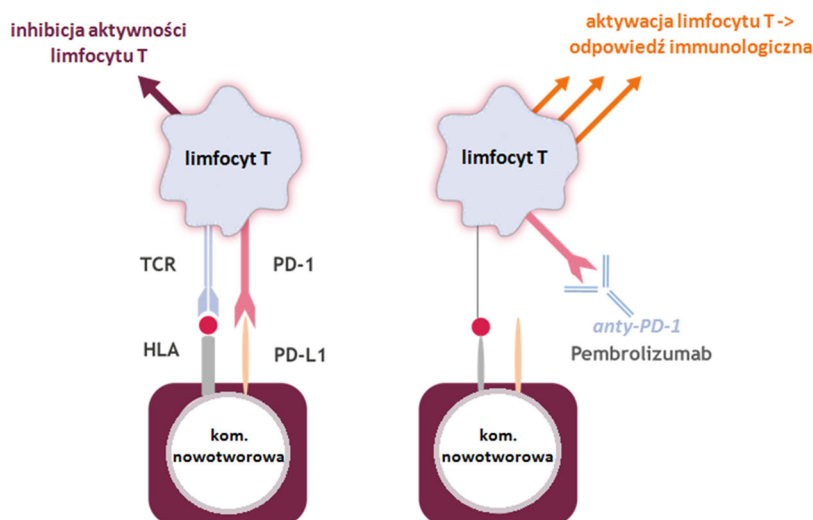
Leczenie raka płuca jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania nowotworu oraz innymi czynnikami, jak stan sprawności pacjenta, czy występowanie wskaźników predykcyjnych (mutacje, ekspresja szczególnych białek na powierzchni komórek). Leczenie systemowe przerzutowego raka płuca (IV stadium zaawansowania) obejmuje chemioterapię, leki ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapię.

Zastosowanie chemioterapii (CTH) w leczeniu raka płuca możliwe jest u pacjentów będących w dobrym stanie sprawności, z prawidłową masą ciała i bez chorób współistniejących. Standardowe leczenie I linii obejmuje najczęściej zastosowanie dwulekowych schematów, złożonych z pochodnej platyny (cisplatyny lub karboplatyny) w połączeniu z innym lekiem cytostatycznym – u chorych z nieplaskonabłonkowym NDRP preferowane jest połączenie z pemetreksedem [35, 53].

W przypadku obecności mutacji w genie EGFR lub rearanżacji ALK w pierwszej kolejności stosuje się leki celowane molekularnie, m.in. w przypadku obecności mutacji EGFR erlotynib lub gefitynib, a w przypadku rearanżacji ALK kryzotyrib.

W leczeniu przerzutowego raka płuca (stadium IV) stosuje się także immunoterapię z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, m.in. pembrolizumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią). Lek działa poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, blokując ich interakcję z ligandami PD-L1 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. U pacjentów nieleczonych receptor PD-1 po połączeniu z ligandem PD-L1 przekazuje sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez połączenie z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywność limfocytów T, umożliwiając ich działanie przeciwnowotworowe (Rysunek 5) [33, 34, 54, 55].

**Rysunek 5.**  
**Schemat działania pembrolizumabu [55]**



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



## 2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

### 2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

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

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,
- TTP (*time to progression*) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, [56]
- TTR (*time to response*) – czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby [57].

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

- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SDi (*stable disease*) – stabilizacja choroby
- DCR (*disease control rate*) – odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub ustabilizowanie choroby (CR + PR + SD) [57].

Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana jest najczęściej w oparciu o kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Stosowanie kryteriów oceny RECIST zapewnia ustandaryzowanie uzyskanych wyników oraz łatwą komunikację ośrodków, w których prowadzona jest dana terapia przeciwnowotworowa. Stosowanie kryteriów RECIST możliwe jest u pacjentów, u których przeprowadzono badania obrazowe tj. RTG, TK lub MRI (Tabela 12) [57, 58].

Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne to zazwyczaj cząsteczki, które poza swoim skutecznym działaniem przeciwnowotworowym mogą wywoływać zdarzenia niepożądane, które nie są korzystne dla pacjenta.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji,



jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej [59].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 4.0 została opracowana w 2010 roku [60].

Z uwagi na znaczący wpływ choroby nowotworowej na życie pacjentów w badaniach wykorzystuje się kwestionariusze umożliwiające ocenę jakości życia. Podstawowym ogólnym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku chorób nowotworowych jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz ten zawiera 30 pytań składających się na trzy domeny:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [61–63].

Uzupełnieniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przy ocenie jakości życia pacjentów z rakiem płuca jest kwestionariusz EORTC QLQ-LC13. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 obejmuje objawy lub problemy specyficzne dla raka płuca tj. w zakresie funkcjonowania układu oddechowego, występowania kaszlu, wykrztuszania krwi, występowania zadyszki w czasie odpoczynku i wysiłku, bólu w obrębie jamy ustnej lub języka, problemów z połykaniem, odczuwania mrowienia w rękach lub stopach, wypadania włosów oraz bólów w klatce piersiowej, ramieniu lub barku i w innych częściach ciała [64].

Kwestionariusze oceny jakości życia stosowane w badaniach w populacji pacjentów z rakiem płuca zostały przedstawione w Aneksie (Aneks A).

**Tabela 12.**  
**Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [57, 58]**

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

Punkt końcowy	RECIST 1.1
<b>Stabilna choroba (SD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.</li> </ul>

## 2.7.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w badaniach klinicznych dotyczących terapii przeciwnowotworowych. Zaletami OS jest prostota pomiaru, istotność kliniczna i łatwość w interpretacji wyników. Wadą OS jest natomiast wpływ jaki mają na niego stosowane kolejne linie leczenia i inne czynniki pośrednio związane z chorobą. W celu uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS istotny jest także odpowiedni okres obserwacji, który wynosi zwykle od 5 do 10 lat<sup>2</sup>. Obecnie poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, które powinny być uzyskiwane wcześniej – ze względu na możliwość rejestracji nowych leków przeciwnowotworowych – a także powinny być silnie związane z pierwotnym punktem końcowym jakim jest OS [65].

Ze względu na wymienione wyżej znaczenie zależności między pierwszorzędowym punktem końcowym a jego surogatem poszukiwano opracowań oceniających związek pomiędzy OS i innymi punktami końcowymi (PFS, ORR, DCR) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płuca. Zidentyfikowano dokumenty obejmujące analizy odnośnie do zastępczych punktów końcowych w terapii zaawansowanego NDRP opublikowane przez FDA (Blumenthal 2015 [66], jeden dokument bazujący na publikacji Blumenthal 2015 (Clarke 2015 [67]), przegląd Nakashima 2016 [68], wytyczne FDA z 2015 roku [69] oraz przegląd Shukuya 2016 [70]).

W przeglądzie Blumenthal 2015 przedstawiono wyniki metaanalizy 14 badań randomizowanych dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że istnieje silna korelacja między PFS i ORR ( $R^2 = 0,89$ ), co prawdopodobnie jest związane z tym, że zarówno ORR jak i PFS bazują na ocenie zmiany nowotworowej (np. z zastosowaniem kryteriów RECIST). Nie stwierdzono korelacji między OS i ORR ( $R^2 = 0,09$ ) oraz OS i PFS ( $R^2 = 0,08$ ), natomiast pacjenci, którzy odpowiadają na leczenie mają dłuższy PFS i OS niż pacjenci nieodpowiadający na terapię (Tabela 13) [66].

W publikacji Clarke 2015, bazującej na danych z publikacji Blumenthal 2015, przedstawiono wyniki liniowej korelacji pomiędzy ORR, PFS i OS. W analizie uwzględniono jednak tylko dane pochodzące z grup eksperymentalnych/badanych, pomijając wynik dla grup kontrolnych z randomizowanych badań klinicznych (RCT) ze względu na ewentualny wpływ fazy *cross-over*. Wyniki analizy wskazują na istotną statystycznie korelację między ORR i OS ( $R^2 = 0,74$ ) oraz ORR i PFS ( $R^2 = 0,82$ ; Tabela 13) [67].

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

W przeglądzie Nakashima 2016 na podstawie wyników 44 badań RCT, obejmujących 22 709 uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP, przeprowadzono ocenę możliwości zastąpienia OS innymi punktami końcowymi tj. PFS, ORR i odsetkiem pacjentów z kontrolą choroby (ang. *Disease Control Rate*). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na umiarkowaną korelację PFS (HR), ORR i DCR z OS (HR). Korelacja ta nie jest wystarczająca, aby ORR i PFS stanowiły punkty zastępcze wobec OS [68].

W przeglądzie Shukuya 2016 zaprezentowano wyniki 12 badań RCT uwzględniających 3 269 pacjentów z zaawansowanym NDRP, stosujących monoterapię przeciwciałami anti-PD-1/PD-L1 oraz 28 badań RCT, w których pacjenci z zaawansowanym NDRP otrzymywali terapię docetakselem. Celem przeglądu było dokonanie oceny możliwości zastąpienia OS innymi punktami końcowymi tj. PFS, odpowiedzią na leczenie (ORR) i odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby (DCR) wśród chorych stosujących monoterapię przeciwciałami anti-PD-1/PD-L1. W przeprowadzonej analizie dla pacjentów w IV stadium zaawansowania NDRP o przeważającej histologii niepłaskonabłonkowej wykazano umiarkowaną korelację między OS i PFS oraz OS i odsetkiem odpowiedzi na leczenie, jednakże wyniki te nie były istotne statystycznie. W przeglądzie przedstawiono ponadto dane retrospektywne dla pacjentów leczonych w instytucji własnej, z których wynika że zarówno DCR, jak i PFS były skorelowane z OS wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których stosowano monoterapię przeciwciałami anti-PD-1/PD-L1.

Oprócz wyżej opisanych przeglądów systematycznych zidentyfikowano dokument amerykańskiej FDA z 2015 roku, dotyczący zaleceń odnośnie do stosowania punktów końcowych w badaniach składanych do FDA dla leków w terapii zaawansowanego NDRP. W dokumencie tym zaleca się by OS był podstawowym, standardowym punktem końcowym wykorzystywanym do oceny efektów klinicznych leczenia NDRP (Tabela 13) [69].

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

**Tabela 13.**  
**Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad NDRP**

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
<b>Shukuya 2016 [70]</b>	Analiza zależności między odpowiedzią na leczenie, PFS i OS w zaawansowanym NDRP, u których stosowano monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1	PubMed, materiały konferencyjne ASCO, ESMO, IASLC (od stycznia 2012 do lutego 2016 roku)	OS, PFS, DCR	12 RCT (3 269) oraz dodatkowo badania dla docetaksel 28 RCT (4 151)	Wykazano umiarkowaną korelację między medianą OS i PFS ( $R^2 = 0,473$ , $p = 0,120$ ) oraz medianą OS i odsetkiem odpowiedzi ( $R^2 = 0,452$ , $p = 0,141$ ), jednakże wyniki te nie były istotne statystycznie. W przeglądzie przedstawiono ponadto dane retrospektywne dla pacjentów leczonych w instytucji własnej, z których wynika że zarówno DCR (w publikacji zdefiniowane jako PR + SD), jak i PFS były skorelowane z OS wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których stosowano monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1.
<b>Blumenthal 2015 [66]</b>	Analiza zależności między PFS, OS i ORR w zaawansowanym NDRP	Badania złożone w ramach wniosków o rejestrację nowych leków lub aplikacji dla leków biologicznych	OS, PFS, ORR	14 RCT (12 567)	Poziom badań klinicznych <sup>b</sup> : istnieje silna korelacja między PFS i ORR, $R^2 = 0,89$ , brak korelacji między OS i ORR, $R^2 = 0,09$ oraz OS i PFS, $R^2 = 0,08$ (prawdopodobna przyczyna braku korelacji: <i>cross-over</i> , rodzaj stosowanego leczenia po progresji oraz długie przeżycie pacjentów po progresji).
<b>Clarke 2015<sup>a</sup> [67]</b>	Analiza zależności między PFS, OS i ORR w zaawansowanym NDRP				W badaniach uwzględniających jedynie grupy eksperymentalne (grupy badane, nie kontrolne) istnieje silna korelacja liniowa między ORR i OS ( $R^2 = 0,74$ ) oraz między ORR i PFS ( $R^2 = 0,82$ ). Wyniki przemawiają za uznaniem ORR za dobry punkt zastępczy dla OS. Niezbędne jest jednak kontynuowanie badań nad potencjalnymi punktami zastępczymi w NDRP.
<b>Nakashima 2016 [68]</b>	Analiza zależności między OS i PFS, ORR i DCR w zaawansowanym NDRP	Medline, PubMed, Cochrane EMBASE, 156 and Web of Science (od listopada 2015 roku)	OS, PFS, ORR, DCR	44 RCT fazy III (22 709)	PFS, ORR i DCR wykazują umiarkowaną korelację z OS. Najwyższy stopień powiązania z OS wykazują ORR, a następnie PFS. Poziom korelacji nie umożliwia jednak zastąpienia OS.
<b>FDA 2015 [69]</b>	Rekomendacje dotyczące stosowania konkretnych punktów końcowych w ocenie efektów leczenia zaawansowanego i rozszianego NDRP	x	OS, PFS	bd	W badaniach nad NDRP podstawowym punktem końcowym powinno być OS.

DCR – odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie lub ze stabilizacją choroby (ang. Disease Control Rate),  $R^2$  – współczynnik korelacji

a) Opierano się o dane z publikacji Blumenthal 2015.

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

### 3. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 12 opracowań zawierających zalecenia dotyczące uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym, NDRP w stadium IV, u których nie stwierdzono obecności mutacji EGFR ani rearanżacji ALK/ROS-1. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka płuca

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
<b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca	2014	[35]
<b>Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca i międzybłoniaku opłucnej – dokument oparty na stanie wiedzy z listopada 2013 roku	2014	[16]
<b>European Society for Medical Oncology (ESMO)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym raku płuca (w IV stopniu zaawansowania)	2018	[71]
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Ocena skuteczności stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH opartą na związkach platyny w I linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca	2008	[72]
	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w I linii leczenia zaawansowanego raka płuca	2009	[73]
	Ocena skuteczności stosowania necitumumabu w leczeniu uprzednio nielezonego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym.	2016	[74]
	Ocena skuteczności stosowania pembrolizumabu w leczeniu uprzednio nielezonego przerzutowego raka płuca z ekspresją PD-L1	2018	[75]
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia raka płuca	2014	[76]
<b>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</b>	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania	2017	[77]
<b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia raka płuca	2018 (2019)*	[78]
<b>Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)</b>	Zalecenia postępowania terapeutycznego w raku płuca w IV stopniu zaawansowania	2013	[79]
<b>Cancer Care Ontario (CCO)</b>	Zalecenia dotyczące systemowego leczenia zaawansowanego raka płuca	2016	[80]

\*Wytyczne NCCN wersja 2.2019 opublikowana 21 listopada 2018 roku.

Leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem płuca (IV stopień zaawansowania) ma charakter paliatywny.

U pacjentów z przerzutowym NDRP bez obecności mutacji EGFR/rearanżacji ALK/ROS-1, w ramach I linii leczenia systemowego wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie dwulekowych schematów opartych na pochodnej platyny w połączeniu z lekiem III generacji. W przypadku polskich wytycznych, preferowaną pochodną platyny jest cisplatyna (karboplatyna jest zalecana w przypadku przeciwwskazań do stosowania cisplatyny). Pozostałe wytyczne wskazują zarówno na cisplatynę jak i na karboplatynę. W wytycznych NCCN z 2018 roku zaznaczono dodatkowo, że schematy z karboplatyną stosowane są często u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny.

W doborze właściwego schematu leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania dużą rolę odgrywa typ histologiczny nowotworu. Wszystkie wytyczne wskazują, że pemetreksed może być stosowany u pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym. Pozostałe leki, które można połączyć z pochodną platyny to winorelbina, etopozyd, gemcytabina, paklitaksel i docetaksel.

U pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek zalecaną opcją jest zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii (NCCN 2018, ESMO 2018).

Ponadto najnowsze spośród odnalezionych wytycznych (NCCN 2018, ESMO 2018) zalecają stosowanie terapii skojarzonych pembrolizumabu z dwulekowym schematem CTH. Rekomendowanymi przez najnowsze wytyczne schematami są:

- w NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej:
  - pembrolizumab z cisplatyną/karboplatyną i pemetreksedem (NCCN, ESMO),
- w NDRP o histologii płaskonabłonkowej:
  - pembrolizumab z karboplatyną i paklitakselem/nab-paklitakselem (NCCN, ESMO).

Tabela 15.

Wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany NDRP w I linii leczenia u pacjentów bez mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK/ROS-1 lub nieznanym statusem genu EGFR lub rearanżacji ALK/ROS-1

Towarzystwo/ organizacja	Terapie zalecane*	Terapie niezalecane
<b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [35]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS + DCT,</li> <li>• CIS + ETO,</li> <li>• CIS + GEM,</li> <li>• CIS + PAC,</li> <li>• CIS + PMX (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP),</li> <li>• CIS + WIN.</li> </ul> <p>W przypadku przeciwwskazań do CIS zamiana CIS na CRB i połączenie z DCT, ETO, PMX (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP) lub WIN.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BEW + CTH,</li> <li>• CET + CTH,</li> <li>• CRB + GEM.</li> </ul>
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [76]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS + DCT,</li> <li>• CIS + GEM,</li> <li>• CIS + PAC,</li> <li>• CIS + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• CIS + WIN.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>

Towarzystwo/ organizacja	Terapie zalecane*	Terapie niezalecane
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b> [73] [60] [74] [75]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• Brak wydanych zaleceń dotyczących stosowania terapii z zastosowaniem pochodnej platyny i BEW w NDRP (o histologii innej niż dominująca płaskonabłonkowa) wynikający z braku przedstawienia wystarczających dowodów co do efektywności</li> </ul> Pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w $\geq 50\%$ komórek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEMBR</li> </ul>	NDRP o typie płaskonabłonkowym i z ekspresją EGFR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• necitumumab w skojarzeniu z GEM + CIS</li> </ul>
<b>Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii [16]</b>	Pacjenci z PS: 0–1 (oraz wybrani pacjenci z PS2): <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS + GEM,</li> <li>• CIS + DCT,</li> <li>• CIS + PAC,</li> <li>• CIS + PMX (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP),</li> <li>• CIS + WIN.</li> </ul> Wybrani pacjenci $>70$ r.ż. i PS:0–1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schematy dwulekowe (w tym schematy bez pochodnej platyny)</li> </ul> Wybrani pacjenci $>70$ r.ż. i PS2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• GEM,</li> <li>• WIN.</li> </ul>	x
<b>Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)</b> [79]	Pacjenci z PS:0–2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS + DCT,</li> <li>• CIS + GEM,</li> <li>• CIS + PAC,</li> <li>• CIS + PMX (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP),</li> <li>• CIS + WIN.</li> </ul> • Pacjenci z PS2 lub pacjenci $\geq 65$ r.ż. – to co powyżej, ale bez CIS.	x
<b>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</b> [77]	Pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w $<50\%$ komórek, z PS: 0–1 (oraz wybrani pacjenci z PS2): <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS + DCT,</li> <li>• CIS + PAC,</li> <li>• CIS + GEM<sup>a</sup></li> <li>• CIS + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• CIS + WIN,</li> <li>• CRB + DCT,</li> <li>• CRB + nab-PAC,</li> <li>• CRB + PAC +/- BEW<sup>a,b,c</sup> (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań dla BEW)</li> <li>• CRB + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• CRB + GEM<sup>a</sup></li> </ul> • Terapie dwulekowe bez pochodnej platyny <sup>***</sup> (pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny) Pacjenci z PS2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymienione terapie dwulekowe lub monoterapia</li> </ul> Pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w $\geq 50\%$ komórek, z PS: 0–1 (oraz wybrani pacjenci z PS2): <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEMBR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne inhibitory punktów kontrolnych</li> <li>• inhibitory punktów kontrolnych/immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych <math>\pm</math> CTH<sup>e</sup></li> <li>• BEW + CRB + PMX<sup>a,c</sup> (typ płaskonabłonkowy, przy braku przeciwwskazań dla BEW)</li> </ul>
<b>Cancer Care Ontario (CCO)</b> [80]	Pacjenci z PS:0–1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BEW + CRB + PAC (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań dla BEW)</li> </ul> Pacjenci z PS: 0–2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS/CRB + DCT,</li> <li>• CIS/CRB + ETO (rak neuroendokryny)</li> <li>• CIS/CRB + GEM,</li> <li>• CIS/CRB + PAC,</li> <li>• CIS/CRB + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP),</li> <li>• CIS + WIN,</li> <li>• CRB + nab-PAC.</li> </ul> Terapie dwulekowe bez pochodnej platyny <sup>***</sup> (pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny) Pacjenci z PS2: Terapia skojarzona (jak w przypadku PS0–2) lub terapia jednolekowa	• x



Towarzystwo/ organizacja	Terapie zalecane*	Terapie niezalecane
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [78]</b></p>	<p>Pacjenci z PS:0–1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BEW + CRB + PAC<sup>c, d</sup></li> <li>• BEW + CRB + PMX<sup>c, d</sup></li> <li>• BEW + CIS + PMX<sup>c, d</sup></li> <li>• CIS/CRB + DCT,</li> <li>• CIS/CRB + ETO,</li> <li>• CIS/CRB + GEM,</li> <li>• CIS/CRB + PAC,</li> <li>• CIS/CRB + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP),</li> <li>• CRB + nab-PAC,</li> <li>• GEM + DCT,</li> <li>• GEM + WIN,</li> <li>• PEMBR + CIS/CRB + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• PEMBR + CIS/CRB + PAC/nab-PAC<sup>&amp;</sup></li> <li>• Atezolizumab + BEW + CRB + PAC**</li> </ul> <p>Pacjenci z PS2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRB + DCT,</li> <li>• CRB + ETO,</li> <li>• CRB + GEM,</li> <li>• CRB + nab-PAC,</li> <li>• CRB + PAC,</li> <li>• CRB + PMX ** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• DCT,</li> <li>• GEM,</li> <li>• GEM + DCT,</li> <li>• GEM + WIN,</li> <li>• nab-PAC,</li> <li>• PAC,</li> <li>• PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> </ul> <p>Schematy z CRB stosowane często u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub w przypadku przeciwwskazań do CIS. Pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w ≥50% komórek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEMBR (terapia preferowana)</li> <li>• PEMBR + CIS/CRB + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• Atezolizumab + BEW + CRB + PAC** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• PEMBR + Atezolizumab + BEW + CIS/CRB + PAC/ nab-PAC<sup>&amp;</sup></li> </ul>	<p>x</p>



Towarzystwo/ organizacja	Terapie zalecane*	Terapie niezalecane
<b>European Society for Medical Oncology (ESMO) [78]</b>	<p>Pacjenci &lt;70 r.ż. (PS:0–1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS + GEM</li> <li>• CIS + DCT</li> <li>• CIS + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• CIS + WIN</li> <li>• CRB + PAC<sup>a</sup> (dla typu płaskonabłonkowego),</li> <li>• CRB + GEM</li> <li>• CRB + DCT</li> <li>• CRB + PAC</li> <li>• CRB + WIN</li> <li>• CRB + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• nab-PAC</li> <li>• +/- BEW w skojarzeniu ze wszystkimi schematami**</li> <li>• PEMBR + CIS/CRB + PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• PEMBR + CRB + PAC/nab-PAC<sup>§</sup></li> <li>• Atezolizumab + CIS/CRB + PMX ** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• Atezolizumab +/- BEW + CRB + PAC ** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• Atezolizumab + CRB + PAC/nab-PAC<sup>§</sup></li> <li>• Niwolumab + ipilimumab (pacjenci z wysokim TMB)</li> </ul> <p>Pacjenci &lt;70 r.ż. z PS2 lub ≥70 r.ż. (PS:0–2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dwulekowa CTH oparta na CRB</li> <li>• DCT,</li> <li>• GEM,</li> <li>• PMX** (z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP)</li> <li>• WIN.</li> </ul> <p>Pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w ≥50% komórek: PEMBR</p>	<p>X</p>

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

\*\* z wyjątkiem typu płaskonabłonkowego NDRP

\*\*\* Nie podano konkretnych schematów

& z wyjątkiem typu niepłaskonabłonkowego

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

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

b) Dodanie BEW do schematu zalecane w przypadku braku przeciwwskazań (nieprawidłowa wydolność narządowa, występowanie krwioplucia, PS>1, występowanie istotnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej, medycznie niekontrolowanego nadciśnienia).

c) BEW należy stosować do wystąpienia progresji.

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

e) W przypadku pacjentów z NDRP o typie płaskonabłonkowym leczonych CIS + GEM nie ma jednoznacznych wytycznych w przypadku terapii skojarzonej z necytumumabem. Według wytycznych ASCO 2017 schemat CIS + GEM + necytumumab jest zarówno zalecany jak i nie zalecany w I linii NDRP o typie płaskonabłonkowym.

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status refundacyjny w Polsce

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono aktualnie finansowane w Polsce metody leczenia zaawansowanego NDRP, z uwzględnieniem podziału na:

- leczenie refundowane w ramach programów lekowych,
- leczenie refundowane w ramach katalogu chemioterapii.

#### Programy lekowe dla ICD-10 C34

Program B.63 obejmuje leczenie I i II linii pacjentów z potwierdzeniem obecności mutacji aktywującej EGFR (afatynib) lub leczenie II linii (nintedanib). [81].

Program B.6. obejmuje leczenie I, II lub III linii. W ramach programu możliwe jest wykorzystanie jednej z poniższych substancji czynnych:

- pembrolizumabu (I linia, pacjenci z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ),
- niwolumabu (II linia, pacjenci z NDRP o typie płaskonabłonkowym),
- erlotynibu (I i II linia leczenia, pacjenci z mutacją EGFR),
- gefitynibu (I i II linia leczenia, pacjenci z mutacją EGFR),
- ozymertynibu (II linia leczenia, pacjenci z mutacją T790M w genie EGFR),
- kryzotylnibu (II lub III linia leczenia, pacjenci z rearanżacją ALK) [81].

Zastosowanie kryzotylnibu ograniczone jest do pacjentów z rearanżacją ALK, natomiast afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib mogą być stosowane u pacjentów z mutacją EGFR. Z kolei niwolumab refundowany jest u pacjentów z NDRP o typie płaskonabłonkowym, a nintedanib w II linii leczenia. Wobec powyższego szczegółowo opisano wyłącznie część programu lekowego obejmującą monoterapię pembrolizumabem.

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP, w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub NDRP NOS. Szczegółowe kryteria włączenia przedstawiono poniżej (Tabela 16) [81].

Tabela 16.

**Kryteria kwalifikacji z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” [81]**

#### Kryteria włączenia

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca,
- obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w ChPL lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263,
- wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS,
- zaawansowanie kliniczne w stopniu IV,
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu,
- wiek powyżej 18. roku życia,
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG,
- wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia,
- nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa,
- czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL,
- czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy),
- czynność wątroby umożliwiającą leczenie:
  - stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
  - aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
- nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL,
- wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie,
- wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego;

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

W ramach katalogu chemioterapii finansowana jest większość leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Tabela 17), w tym cisplatylna i karboplatyna oraz chemioterapeutyki III generacji, w tym przeznaczony do stosowania w niepłaskonabłonkowym NDRP pemetreksed [81].

Zgodnie z zapisami w obwieszczeniu refundacyjnym, do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej pemetreksed w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii) kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem nowotworu:

- w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub
- w stopniu zaawansowania IV

o typie histologicznym: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych [81].

**Tabela 17.**  
**Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [81, 82]**

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. Dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatin Teva	Lz	
	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
	Cisplatinum Accord	Rp	
Cyklofosfamid	Endoxan	Lp/Rp	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	
Doksorubicyna	Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac	Rp	B
	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	Lz	
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	Lz	B
	Episindan, Epimedac	Rp	
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	Lz	
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Irynotekan	Irinotecan Fresenius	Rp	B
	Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe	Lz	
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	
Lanreotyd	Somatuline Autogel, Somatuline PR	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Lz	B
	Trexan	Rp	
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa, Mitomycin Accord	Rp	B
Oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord, Sindaxel	Lz	
Pemetreksed <sup>a</sup>	Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Alvogen, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Zentiva	Rpz	B
Topotekan	Hycamtin	Rpz	B
	Topotecan medac, Topotecanum Accord	Lz	
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Lz	B
Winkrystyna	Vincristin-Richter, Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinore bine Accord	Rp	B

B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania;

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.

a) W przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych. 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).

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP w I linii. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH). Poniżej zaprezentowano wyniki przeszukania dla przeciwciał anti-PD1 / PD-L1 (pembrolizumabu, niwolumabu), jak również dla pemetreksedu (Tabela 18). Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji został przedstawiony w Aneksie (Aneks B).

### Pembrolizumab

Zagadnienie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP jest oceniane obecnie przez agencję NICE, SMC oraz CADTH. Agencje NICE, SMC oraz CADTH analizują zasadność finansowania pembrolizumabu w leczeniu I linii NDRP w skojarzeniu z pemetreksedem i CTH opartą na związkach platyny. SMC analizuje wskazanie obejmujące populację przerzutowego NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej u pacjentów, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej [83]. Agencja CADTH wskazuje jedynie na histologię niepłaskonabłonkową [84], agencja NICE natomiast nie podaje informacji o histologii NDRP, jak również statusie mutacji genów EGFR/ALK [84].

Wszystkie w/w agencje HTA rekomendują stosowanie monoterapii pembrolizumabem w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *tumour proportion score*) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Wszystkie agencje, z wyjątkiem francuskiej HAS, wydały pozytywne rekomendacje warunkowane finansowo [75, 85–90]. Ponadto agencja NICE jest w trakcie oceny finansowania pembrolizumabu w monoterapii I linii NDRP, u pacjentów z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynoszącym  $\geq 1\%$  [91].

### Niwolumab

Zasadność finansowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania bez ekspresji PD-L1 jest oceniane obecnie przez agencję NICE [92].

### Pemetreksed

Finansowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia NDRP pozytywnie oceniły agencje: AOTMiT, NICE, SMC oraz HAS. Wszystkie rekomendacje ograniczają stosowanie pemetreksedu do pacjentów, u których występuje nowotwór o niepłaskonabłonkowej histologii [93–96].

Zagadnienie finansowania pemetreksedu w skojarzeniu z pembrolizumabem i CTH opartą na związkach platyny w leczeniu I linii NDRP jest rozważane obecnie przez agencje NICE, SMC oraz CADTH (ich opis zawarto powyżej) [83, 84, 97].

**Tabela 18.**  
**Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych stosowanych w I linii NDRP**

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
<b>Pembrolizumab</b>	PR <sup>W</sup> [85]	PR <sup>W</sup> [75] <sup>a</sup>	PR <sup>W</sup> [86]	PR [87, 88]	PR <sup>W</sup> [89]	PR <sup>W</sup> [90]
<b>Pembrolizumab + P-CTH/PP</b>	BR	W toku <sup>b, c</sup>	W toku <sup>c</sup>	BR	W toku <sup>c</sup>	BR
<b>Niwolumab + PP</b>	BR	W toku <sup>c</sup>	BR	BR	BR	BR
<b>Pemetreksed + P-CTH</b>	PR <sup>d</sup> [93]	PR <sup>d</sup> [73]	PR <sup>d</sup> [95]	PR <sup>d</sup> [96]	BR	BR
<b>Pemetreksed + PP</b>		W toku <sup>c</sup>	W toku <sup>c</sup>		W toku <sup>c</sup>	

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy; PP – schemat chemioterapii oparty na związkach platyny w skojarzeniu z pemetreksedem; P-CTH – schemat chemioterapii oparty na związkach platyny;

e) W monoterapii I linii NDRP z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynoszącym  $\geq 1\%$ .

b) W leczeniu I linii przerzutowego NDRP o histologii płaskonablonkowej w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem/nab-paklitakselem.

c) W leczeniu I linii NDRP w skojarzeniu z pemetreksedem i CTH opartą na związkach platyny.

d) W skojarzeniu z cisplatiną w NDRP o histologii gruczolakoraka lub raka wielkomórkowego.

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

### 5.1. Badania obserwacyjne

Odnaleziono jedno badanie mające na celu ocenę aktualnej praktyki klinicznej w terapii I linii zaawansowanego NDRP (badanie FRAME). W ramach badania prospektywnego od kwietnia 2009 roku do lutego 2011 roku zbierano dane odnośnie do leczenia I linii NDRP uzyskane od lekarzy specjalistów z zakresu onkologii i pulmonologii. Dane pochodziły od specjalistów z 201 ośrodków z 11 krajów europejskich, w tym z 7 polskich ośrodków. Łącznie badanie objęło 1567 chorych, w tym 118 pacjentów z Polski. Lekarze wypełniali kwestionariusze odpowiadając na pytania dotyczące charakterystyki pacjentów z uprzednio nieleczonym NDRP oraz wskazywali przypisaną im terapię I linii. Spośród 118 pacjentów, u 112 (95%) zastosowano jeden ze standardowych schematów dwulekowej chemioterapii zawierającej związek platyny oraz winorelbinę (65%), pemetreksed (20%), gemcytabinę (12%) lub paklitaksel (3%) – schemat P-CTH. Nie podano natomiast informacji odnośnie do schematów zastosowanych u pozostałych 6 chorych. Dostępne są jedynie informacje jakie terapie oprócz wyżej wymienionych podawano pacjentom w ramach całego badania (etopozyd, topotekan, ifosfamid, irynotekan, radioterapia), jednak nie są to dane obejmujące wyłącznie polskich chorych [98]. Należy jednak wskazać, że badanie FRAME zostało przeprowadzone dość dawno. Po jego przeprowadzeniu zmieniła się forma dostępu do PMX w Polsce – z programu lekowego do łatwiej dostępnego katalogu C.

Ponadto w badaniu FRAME raportowano odsetki pacjentów leczonych ww. schematami P-CTH z uwzględnieniem podtypu histologicznego NDRP. Z badania wynika, że w grupie leczonej schematem PP (pochodna platyny w skojarzeniu z PMX), aż 97% pacjentów miała diagnozę nieplaskonablonkowego NDRP. Dla pozostałych terapii P-CTH (pochodna platyny w skojarzeniu z GEM/taksanami<sup>3</sup>/WIN) odsetki były znacznie mniejsze (54–64%), sugeruje to, że wśród chorych z nieplaskonablonkowym NDRP najczęściej stosowany jest schemat PP [98].

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

### 5.2. Analizy AWA AOTMiT

Najnowsze dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej pochodzą z opinii ekspertów klinicznych, które zostały przygotowane na potrzeby wcześniejszych wniosków refundacyjnych rozpatrywanych przez MZ i AOTMiT, a dotyczących analizowane wskazania. Dane te dostępne są w odpowiednich analizach weryfikacyjnych, udostępnianych na stronie internetowej AOTMiT. [28, 99, 100].

<sup>3</sup> W badaniu FRAME nie podano jakie dokładnie taksany zaliczały się do schematu taksany + pochodna platyny. Niemniej jednak do grupy taksanów zalicza się m.in. PAC, nab-PAC i DCT.

Zgodnie z opiniami ekspertów, w I linii leczenia w populacji:

- niepłaskonabłonkowego NDRP z rearanżacją ALK, 60–100% pacjentów leczonych jest P-CTH, z czego schemat CIS + PMX stosowany jest u 75% pacjentów, a schemat CIS + WIN/GEM/PAC/DCT u 25% pacjentów (AWA Alecensa ALK) [28],
- niepłaskonabłonkowego NDRP (typ gruczołowy) z rearanżacją ROS-1, 100% pacjentów leczonych jest P-CTH, z czego schemat CIS + PMX stosowany jest u 60–70% pacjentów, natomiast schematy CIS + GEM, CIS + ETO oraz CIS + WIN odpowiednio u 15–20% pacjentów, 15% i 20% pacjentów (AWA Xalkori ROS-1) [100],
- NDRP z rearanżacją ALK, standardem leczenia jest schemat CIS/CRB+PMX (AWA XALKORI ALK) [99].

### 5.3. Program lekowy

Program lekowy B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” obejmuje wykorzystanie pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP, w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS [81]. Leczenie pembrolizumabem w ramach programu B.6 rozpoczęto od maja 2018 roku. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez NFZ, w II kwartale 2018 roku terapię pembrolizumabem otrzymało 20 pacjentów [101].



## 6. Wstępna analiza kliniczna

### 6.1. Skuteczność schematu z PMX

#### 6.1.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej

Analiza aktualnej praktyki klinicznej (Rozdz. 5) wykazała, że w Polsce w terapii I linii NDRP stosuje się schematy zawierające jeden ze związków platyny w połączeniu z pemetreksedem (PMX), winorelbina (WIN), gemcytabiną (GEM) lub paklitakselem (PAC). Natomiast w grupie pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego NDRP najczęściej stosowaną terapią (wśród 97% pacjentów) jest schemat zawierający związek platyny i PMX [98].

W związku z powyższym w ramach WAK przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa najczęściej stosowanego schematu PP, tj. PMX + CIS/CRB na tle innych dwulekowych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w terapii I linii niepłaskonabłonkowego NDRP.

[REDACTED]

[REDACTED] poszukiwano opublikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących oceny skuteczności schematów zawierających PMX (schemat PP) w porównaniu z innymi schematami chemioterapii standardowej.

#### 6.1.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zbliżone wyniki uzyskano w ramach dwóch opublikowanych przeglądów systematycznych (Pilkington 2015, Li 012) oraz jednej metaanalizie (Lu 2016).

Do analizy w ramach przeglądu systematycznego Pilkington 2015 włączono 23 badania kliniczne, na podstawie których wykazano, że schemat PP wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w porównaniu z GEM + CIS/CRB (HR = 0,85; 95%CI [0,74; 0,98]), natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX a WIN, PAC lub DCT stosowanymi w połączeniu ze związkami platyny [103].

Z kolei w przeglądzie systematycznym Li 2012 wykazano, że zastosowanie schematu PP niezależnie od typu histologicznego NDRP wiązało się z wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z innymi dwulekowymi schematami CTH zawierającymi związki platyny (HR = 0,91; 95%CI [0,83; 1,00], p = 0,04) [104].

W metaanalizie Lu 2016 wykazano natomiast, że schemat PP w porównaniu z GEM + CIS/DCT + CRB istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez TRAE 3–4. stopnia w populacji pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (HR = 0,50; 95%CI [0,31; 0,81]) [105].

### 6.1.3. Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6.2. PMX w terapii podtrzymującej

### 6.2.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej

Aktualnie w Polsce wskazanie refundacyjne dla PMX nie obejmuje monoterapii po I linii leczenia NDRP stosowanej w ramach leczenia podtrzymującego. Jednak w ramach badania rejestracyjnego dla PEMBR + PP (KEYNOTE-189) w ramach terapii dla komparatora stosowano leczenie podtrzymujące

PMX. Wobec powyższego w ramach WAK przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii podtrzymującej PMX stosowanej wśród pacjentów, którzy w ramach terapii I linii nieplaskonabłonkowego NDRP stosowali PMX + CIS/CRB (w ramach terapii indukującej). W tym celu poszukiwano opublikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz oraz badań RCT III fazy dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii podtrzymującej PMX w porównaniu do obserwacji pacjenta (grupa otrzymująca PLC/BSC).

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (Kulkarni 2016, Hu 2016) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii podtrzymujących, w tym PMX, stosowanych wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP (stopień zaawansowania IIIB/IV) [106, 107]. Na ich podstawie zidentyfikowano jedno badanie III fazy dla PMX stosowanego w terapii podtrzymującej zaawansowanego NDRP (stopień zaawansowania IIIB/IV) i porównanego z brakiem leczenia (identyfikowanych w odnalezionych przeglądach systematycznych (PARAMOUNT)). [108, 109]

### 6.2.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Do badania PARAMOUNT włączono 939 pacjentów z zaawansowanym nieplaskonabłonkowym NDRP (stadium IIIB/IV) leczonych w ramach I linii terapii indukującej schematem PP, tj. PMX + CIS (przez 4 cykle, schemat podawano pierwszego dnia 21-dniowego cyklu leczenia).

Kolejno, 539 pacjentów bez stwierdzonej progresji choroby po ukończonych 4 cyklach terapii indukującej PP (PMX + CIS) zrandomizowano w układzie 2:1 do grupy badanej otrzymującej PMX w terapii podtrzymującej z BSC (359 pacjentów) oraz do grupy kontrolnej otrzymującej PLC z BSC (180 pacjentów).

Wykazano, że zastosowanie PMX w terapii podtrzymującej nieplaskonabłonkowego NDRP uprzednio leczonego schematem PP w ramach terapii indukującej, w porównaniu z PLC, wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów (OS, HR = 0,78; 95%CI [0,64; 0,96], p = 0,0191),
- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, HR = 0,60; 95%CI [0,50; 0,73], p < 0,001, Tabela 20),
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania kontroli choroby (DCR, Tabela 21) [108–114].

Tabela 20.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania PMX w terapii podtrzymującej vs PLC u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (PARAMOUNT)

Badanie	PMX		PLC		PMX vs PLC	
	N	Mediana [95%CrI]	N	Mediana [95%CrI]	HR [95%CrI]	Wartość p
<b>OS</b>						
PARAMOUNT (od początku fazy indukującej PP, z wykluczeniem pacjentów z PD)	359	16,9 mies. [15,8; 19,0]	180	14,0 mies. [12,9; 15,5]	<b>0,78 [0,64; 0,96]</b>	0,0195 <sup>a</sup>
PARAMOUNT (od początku fazy podtrzymującej)	359	13,9 mies. [12,8; 16,0]	180	11,0 mies. [10,0; 12,5]	<b>0,78 [0,64; 0,96]</b>	0,0191 <sup>a</sup>
<b>PFS</b>						
PARAMOUNT (od początku fazy podtrzymującej)	359	4,4 mies. [4,1; 5,7]	180	2,8 mies. [2,6; 3,0]	<b>0,60 [0,50; 0,73]</b>	<0,001 <sup>a</sup>

CIS – cisplatyna; CrI – (ang. *credible interval*); PMX – pemetreksed; PP – schemat CIS/CRB + PMX;

Badanie PARAMOUNT, mediana OB. [mies.]: 24,3 mies. Badanie JMDB, mediana OB. [mies.]: bd.

\* Dane dla pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP.

a) Test log-rank.

Tabela 21.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PMX względem PLC w terapii podtrzymującej PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w ocenie niezależnej komisji

Punkt końcowy	PMX	PLC	PMX vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p*
<b>DCR<sup>a</sup></b>	227/316 (72%)	93/156 (60%)	<b>1,20 [1,04; 1,40]</b>	<b>9 [5; 33]</b>	0,009
<b>SDi<sup>**</sup></b>	218/316 (69%)	92/156 (59%)	<b>1,17 [1,01; 1,36]</b>	<b>10 [6; 132]</b>	0,039
<b>CR</b>	0/316 (0%)	0/156 (0%)	ND	ND	ND
<b>PR</b>	9/316 (3%)	1/156 (1%)	4,44 [0,57; 34,76]	RD = 0,02 [-0,00; 0,04]	0,18
<b>PD</b>	88/316 (28%)	61/156 (39%)	<b>0,71 [0,55; 0,93]</b>	<b>9 [5; 47]</b>	0,015
<b>Brak oceny<sup>b</sup></b>	1/316 (%)	1/156 (%)	ND	ND	ND

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

\*\*Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

a) Wskaźnik kontroli choroby (DCR) definiowany jako wystąpienie CR, PR lub SDi trwających min. 6 tyg.

b) W momencie punktu odcięcia danych (30 czerwca 2010 roku, badanie PARAMOUNT, mediana OB. [mies.]: 5 mies.) 179 pacjentów pozostawało leczonych terapią podtrzymującą.

c) Test Fishera.

### 6.2.3. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej w zakresie skuteczności terapii podtrzymującej niepłaskonabłonkowego NDRP można wnioskować, że PMX stosowany w I linii leczenia w terapii podtrzymującej jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny od braku takiej terapii.

## 7. Definiowanie problemu decyzyjnego wraz z uzasadnieniem

### 7.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria (łącznie):
  - IV stopień zaawansowania,
  - brak mutacji w genie EGFR,
  - brak rearanżacji genu ALK,
  - brak rearanżacji genu ROS-1,
  - brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów).
  - określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
    - $\geq 50\%$ ,
    - 1–49%,
    - $< 1\%$ .

Wnioskowana populacja jest nieco węższa niż wskazanie rejestracyjne [115], gdyż nie obejmuje niewielkiej grupy pacjentów z rearanżacją genu ROS-1. Powyższe ograniczenie wprowadzono z uwagi na rekomendacje wytycznych ESMO (2018 roku), które w tej grupie chorych jako opcję preferowaną wskazują terapię celowaną kryzotynibem, aktualnie dostępnym w ramach programu lekowego. Wobec powyższego nie ma uzasadnienia dla stosowania pembrolizumabu u pacjentów z brakiem rearanżacji genu ROS-1. Z populacji docelowej nie wykluczano natomiast chorych z mutacją BRAF, dla których wytyczne ESMO 2018 również zalecają terapię celowaną, ale z wykorzystaniem inhibitorów BRAF, które nie są obecnie finansowane ze środków publicznych u pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym. Wobec powyższego pacjenci z mutacją BRAF w warunkach polskich mogą skorzystać z terapii pembrolizumabem.

### 7.2. Interwencja

- Pembrolizumab skojarzony z pemetreksedem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzony z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, tj. PEMBR + PP: pembrolizumab (PEMBR) w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny w skojarzeniu z pemetreksedem (PP), a następnie schemat PEMBR + P obejmujący PEMBR w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z pemetreksedem.

## 7.3. Komparatory

### Populacja niezależnie od statusu ekspresji PD-L1

- Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem.

### Subpopulacja z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu

- Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem.
- PEMBR w monoterapii.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez schemat trójlekowy PEMBR + PP. Wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim [116]. Kryterium to w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP spełnia standardowa chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem (schemat PP), ponadto w subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu drugim komparatorem obok schematu PP jest monoterapia PEMBR (Tabela 22).

Schemat PP jest opcją refundowaną w Polsce oraz preferowaną przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, w tym polskie, w ramach I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej bez obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK/ROS-1. Co więcej, składowa schematu PP – pemetreksed – jest opcją zarejestrowaną przez EMA do stosowania właśnie w populacji docelowej tj. chorych z NDRP „o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa” [117–120]. Wybór komparatora uzasadnia także przeprowadzona analiza aktualnej praktyki klinicznej, która wskazała, że pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP w ramach I linii najczęściej otrzymują standardową chemioterapię zawierającą związki platyny oraz pemetreksed (schemat PP – 97%), a inne schematy oparte na związkach platyny nie są tak często stosowane w praktyce klinicznej niepłaskonabłonkowego NDRP. Na podstawie wstępnej analizy doniesień naukowych ustalono, że skuteczność pemetreksedu dodanego do platyny (schemat PP) jest co najmniej równa (a być może wyższa) niż innych schematów chemioterapii opartych na związkach platyny (schemat P-CTH) stosowanych w I linii raka płuc. Zatem komparatorem jest schemat chemioterapii opartej o związki platyny o potencjalnie największej skuteczności, a założenie to ma charakter konserwatywny. Powyższe pozwala wnioskować, że w I linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP aktualną praktykę stanowi właśnie schemat PP.

Monoterapia PEMBR jest opcją zalecaną przez najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej oraz refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego w I linii leczenia pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych. Jest ona refundowana u pacjentów bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz

rearanżacji genu ALK, u których zdiagnozowano raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS (są to podtypy histologiczne należące do niepłaskonabłonkowego NDRP). Zatem pacjenci z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek mają aktualnie dostęp nie tylko do chemioterapii, ale też i immunoterapii, która również stanowi komparator dla ocenianej interwencji.

Pozostałe terapie wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej do stosowania w zaawansowanym NDRP nie są komparatorami dla PEMBR + PP ze względu na brak refundacji w Polsce (bewacyzumab, atezolizumab) lub refundację w populacji innej niż wnioskowana (niwolumab, nintedanib, leki ukierunkowane na rearanżację ALK oraz leki ukierunkowane na mutację EGFR, Tabela 22).

Tabela 22.

Wybór komparatorów dla PEMBR skojarzonego z pochodną platyny i PMX stosowanego w niepłaskonabłonkowym NDRP

Lek / grupa leków	Czy komparator dla PEMBR + PP?	Uzasadnienie
Schemat: pochodna platyny + PMX	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji docelowej tj. pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP</li> <li>• Zarejestrowany do stosowania w populacji docelowej (NDRP „o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa”)</li> <li>• Refundowany u pacjentów będących populacją docelową niniejszej analizy</li> <li>• Często stosowany w populacji docelowej (stanowi aktualną praktykę kliniczną)</li> </ul>
PEMBR w monoterapii	TAK*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne</li> <li>• Zarejestrowany do stosowania w NDRP</li> <li>• Refundowany w Polsce wśród części pacjentów będących populacją docelową niniejszej analizy (pacjenci z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek)</li> <li>• Skuteczniejszy niż chemioterapia zawierająca pochodną platyny [23]</li> </ul>
Schematy: pochodna platyny + GEM/WIN/PAC/DCT/ETO	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rzadko stosowane w niepłaskonabłonkowym NDRP</li> </ul>
Niwolumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak refundacji w Polsce w analizowanym wskazaniu</li> </ul>
Nintedanib	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak refundacji w Polsce w analizowanym wskazaniu</li> </ul>
Bewacyzumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak refundacji w Polsce</li> </ul>
Atezolizumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak refundacji w Polsce</li> </ul>
Leki ukierunkowane na rearanżację ALK	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany do stosowania wyłącznie u pacjentów z rearanżacją ALK (nie stanowią populacji docelowej)</li> </ul>
Leki ukierunkowane na mutację EGFR	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany do stosowania w populacji pacjentów bez mutacji EGFR (nie stanowią populacji docelowej)</li> </ul>

\* W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek.

## 7.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,

- jakość życia,
- toksyczność terapii.

## **7.5. Metodyka badań**

- Randomizowane badania kliniczne,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.



## 8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 8.1. Pembrolizumab

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 18) [115].

#### Mechanizm działania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [115].

#### Postać farmaceutyczna

50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Liofilizowany proszek barwy białej lub prawie białej [115].

25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiołka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,2–5,8 [115].

#### Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych [115].

U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji [115].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej [115].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej [115].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną [115].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną [115].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny [115].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  [115].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [115].

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [115].

Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zalecane jest wykonanie badania ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej z zastosowaniem zwalidowanego testu. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej

należy rozważyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w leczeniu skojarzonym względem monoterapii pembrolizumabem oraz ocenić korzyści i ryzyko w leczeniu skojarzonym w każdym przypadku indywidualnie [115].

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [115].

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [115].

Produkt leczniczy KEYTRUDA musi być podawany we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, produkt leczniczy KEYTRUDA, należy podawać jako pierwszy. Należy także zapoznać się z informacjami o produktach leczniczych zawierających pemetreksed i dotyczących chemioterapii opartej na pochodnych platyny [115].

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [115].

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 23.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii [115]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
biegunka, wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych), zmęczenie	niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin), niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty), nadczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc), duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy), nudności, wymioty, bóle brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczeniowa, martwica skóry, wykwity skórne wynikające z toksyczności oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: ostra gorączkowa dermataza neutropeniczna, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, żółtaczkę, pemfigoid, świąd, świąd uogólniony, wysypka, wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka krostkowa oraz zmiany skórne), bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek), suchość skóry, rumień, wyprysk, ból stawów, zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy), bóle kończyn, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
	oczodołu), gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Tabela 24.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH [115]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych), zmęczenie, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin), niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, zawroty głowy, bóle głowy, letarg, neuropatia obwodowa, suchość oczu, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy), bóle brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz polekowe uszkodzenie wątroby), ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczeniowa, martwica skóry, wykwity skórne wynikające z toksyczności oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: ostra gorączkowa dermataza neutropeniczna, słuczenie, owrzodzenie odleżynowe, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, żółtaczkę, pemfigoid, świąd, świąd uogólniony, wysypka, wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka krostkowa oraz zmiany skórne), łysienie, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry, rumień, ból stawów, zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza), zapalenie stawów (obrzęki stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), bóle kończyn, zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy), ostre uszkodzenie nerek, gorączka, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, fosfatazy zasadowej we krwi

**Status rejestracyjny**

Produkt leczniczy Keytruda® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku [115]. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda® zostało poszerzone:

- o NDRP w ≥II linii leczenia decyzją Komisji Europejskiej z 29 lipca 2016 roku,
- o NDRP w I linii leczenia decyzją Komisji Europejskiej z 27 stycznia 2017 roku,
- o NDRP w terapii skojarzonej z I linii decyzją Komisji Europejskiej z 6 lipca 2018 roku [115, 121–123]

**Status refundacyjny w Polsce**

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, produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”[81].

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem pembrolizumabu jest Keytruda®, którego wytwórcą jest Schering-Plough Labo NV (podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme B.V.) [82].

## 8.2. Cisplatyna

### Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01 [124–127].

### Mechanizm działania

Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki [*cis*-diaminadichloroplatyna (II)]. Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA [124–127].

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzna fazowo dla cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozyiny [124–127].

### Postać farmaceutyczna

Produkt Cisplatin Teva: przezroczysty, jasnożółty roztwór, pozbawiony widocznych cząstek – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Cisplatin Teva, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg/ml cisplatyny: 1 fiolka z 10 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. [125].

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

- 1 fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 10 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 25 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 100 ml koncentratu zawiera 50 mg cisplatyny [126, 127].

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

- 1 fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 10 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 25 ml koncentratu zawiera 25 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 50 mg cisplatyny,
- 1 fiolka z 100 ml koncentratu zawiera 100 mg cisplatyny [124]

### Wskazania do stosowania

Cisplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (leczenie paliatywne),
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc,
- w skojarzeniu z CTH/RTH w leczeniu raka szyjki macicy [124–127].

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej [124–127].

### Dawkowanie i sposób podawania

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

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

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni,
- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w CTH skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m<sup>2</sup> lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni [124–127].

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć [124–127].

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin [124–127]. Do podawania leku nie należy używać żadnych

przyrządów zawierających aluminium (zestawów infuzyjnych, igieł, cewników, strzykawek), które mogą mieć kontakt z cisplatyną [124–127].

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

- chlorek sodu 0,9%;
- mieszanina chlorku sodu 0,9% i roztworu glukozy 5% (1:1) [124–127].

Nawodnienie przed rozpoczęciem podawania cisplatyny:

- wlew dożylny 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr [124–127].

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny:

- wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin [124–127].

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Diurezę wymuszoną można osiągnąć podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu [124–127].

## Przeciwwskazania

Cisplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- u pacjentów z mielosupresją, z neuropatią wywołaną stosowaniem cisplatyny,
- u pacjentów odwodnionych (istnieje konieczność nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku w celu uniknięcia poważnych zaburzeń czynności nerek),
- u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek/niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min.),
- u pacjentów z zaburzeniami słuchu wynikającymi z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności (szczególnie ototoksyczności) produktu leczniczego,
- u pacjentek karmiących piersią,
- u pacjentów jednocześnie stosujących żywe szczepionki, w tym szczepionkę przeciw żółtej gorączce,



- u pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę (stosowana profilaktycznie),
- u pacjentów, u których występowały zaburzenia związane z nefrotoksycznością, neurotoksycznością i ototoksycznością, ponieważ mogą się one kumulować [124–127].

## Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny (Tabela 25)

**Tabela 25.**  
**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [128–130]**

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

## Status rejestracyjny

Cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatin Teva) otrzymał w dniu 30 lipca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 21 grudnia 2010 roku [125].

## Status refundacyjny w Polsce

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, cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.11 [81].



## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.  
Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [82]

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

\*Podmiot odpowiedzialny.

\*\*Wytwórca.

### 8.3. Karboplatyna

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02 [131, 132].

#### Mechanizm działania

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA, wykazano podobieństwo mechanizmów działania. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA” [132].

#### Postać farmaceutyczna

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

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml r-ru zawiera 600 mg karboplatyny [131].

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

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyną,
- 1 fiolka z 60 ml r-ru zawiera 600 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 100 ml r-ru zawiera 1000 mg karboplatyną [132].[122][123][124][123][122][115][116][116][116][116][114][112][111][111][110][114][114][114][113][114][112][112][112][112][111][111][111][111][110][110][110][110][110][76][76][72]

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

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml r-ru zawiera 600 mg karboplatyny [134].

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

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny [135].

### Wskazania do stosowania

Karboplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego:
  - jako lek I rzutu,
  - jako lek II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne),
- drobnokomórkowego raka płuca [131, 132, 134, 135].

### Dawkowanie i sposób podawania

Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi [131, 132, 134, 135].

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. U pacjentów z czynnikami

ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25% [131, 132, 134, 135].

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatiną [131, 132, 134, 135].

Do przygotowania lub podawania karboplatyny nie należy używać igieł oraz zestawów do wlewów dożylnych zawierających części z aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z karboplatiną. Aluminium reaguje z karboplatiną powodując strącanie osadu i (lub) utratę mocy produktu [131, 132, 134, 135].

Należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących niebezpiecznych substancji podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny. Produkt może być przygotowany do podania jedynie przez przeszkolony personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę ochronną i strój ochronny [131, 132, 134, 135].

Karboplatinę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do krótkotrwałego wlewu dożylnego o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml [131, 132, 134, 135].

Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego [131, 132, 134, 135].

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Ze względu na to, że karboplatyna jest wydzielana przez nerki i ma działanie nefrotoksyczne, optymalne dawkowanie powinno być ustalone na podstawie częstych kontroli parametrów hematologicznych i parametrów czynności nerek. Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczane według wzoru Calverta [131, 132, 134, 135].

Brak jest dostatecznej ilości danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensem kreatyniny o wartości 15 ml/min lub mniejszym, aby zalecić leczenie [131, 132, 134, 135].

Wszystkie powyżej wymienione zalecenia dawkowania dotyczą początkowego kursu leczenia. Dawkowanie w kolejnych kursach leczenia należy dostosować do tolerancji pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresja [131, 132, 134, 135].

#### *Zaburzenia czynności szpiku*

W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatiną. W przypadku pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona

toksyczność hematologiczna, należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego [131, 132, 134, 135].

### *Leczenie skojarzone*

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi [131, 132, 134, 135].

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu pacjenta zarówno podczas pierwszego kursu leczenia, jak i w kolejnych kursach [131, 132, 134, 135].

### *Dzieci i młodzież*

Ze względu na brak dostatecznej ilości danych nie jest możliwe ustalenie dawkowania u dzieci i młodzieży [131, 132, 134, 135].

## **Przeciwwskazania**

Karboplatyna przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz inne związki zawierające platynę,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 20$  ml/min.),
- pacjentów z ciężką mielosupresją / zahamowaniem czynności szpiku,
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u pacjentów z krwawiącymi guzami,
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentów z zaburzeniami słuchu [131, 132, 134, 135].

## **Zdarzenia niepożądane**

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny (Tabela 27).

Tabela 27.

## Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [131, 132, 134, 135]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
<p>małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, hiperurykemia, subkliniczny spadek ostrości słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000–8000 Hz), wymioty, nudności, ból i skurcze brzucha, ból (ogółem i w miejscu podania), astenia, zmniejszenie klirensu kreatyniny / zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi</p>	<p>zakażenia*, krwotok*, nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna, neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgniastych / osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku, ototoksyczność (szum w uszach, utrata słuchu), zaburzenia układu krążenia*, zaburzenia sercowo-naczyniowe*, zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli, biegunka, zaparcie, zaburzenia dotyczące błon śluzowych / choroby błony śluzowej, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przełyku, zaburzenia czynności wątroby, łysienie, zaburzenia / choroby skóry, pokrzywka, wysypka, rumień, świąd, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia układu moczowo-płciowego, osłabienie, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi</p>

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

## Status rejestracyjny

Karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe) otrzymał w dniu 27 października 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 13 marca 2013 roku [135].

## Status refundacyjny w Polsce

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, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer, Carboplatin Ebewe) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6 [81].

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 28.

## Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [82]

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

\*Podmiot odpowiedzialny.

\*\*Wytwórca.

## 8.4. Pemetreksed

### Grupa farmakoterapeutyczna

Cytostatyki / leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego (kod ATC: L 01 BA 04) [117–120].

### Mechanizm działania

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek [117–120].

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych [117–120].

### Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w szklanej fiolce. Liofilizowany proszek lub zbrylony proszek o barwie od białej, białawej do jasnożółtej lub zielonożółtej [117–120].

Każde opakowanie leku zawiera jedną fiolkę leku z ochronną plastikową osłoną. Fiolka zawiera 100 mg, 500 mg lub 1000 mg pemetreksedu. Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu [117–120].

### Wskazania do stosowania

#### *Złośliwy międzybłoniak płucnej*

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej [117–120].

### *Niedrobnokomórkowy rak płuca*

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [117–120].

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny [117–120].

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [117–120].

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [117–120].

#### *Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną*

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat dawkowania cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku) [117–120].

#### *Pemetreksed w monoterapii*

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia [117–120].

#### *Premedykacja*

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę [117–120].

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B<sub>12</sub> (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzykiwania witaminy B<sub>12</sub> można wykonywać w dniu podawania pemetreksedu [117–120].

### *Kontrola stanu pacjenta*

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC)  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>, klirens kreatyniny  $\geq 45$  ml/min, bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  raza górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT)  $\leq 3$  razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT nie większe niż 5-krotne wartości uznane za prawidłowe [117–120].

### *Modyfikacja dawki*

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach poniżej (Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31), które odnoszą się zarówno do stosowania pemetreksedu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną [117–120].

Jeżeli wystąpią działania niepożądane  $\geq 3$ . stopnia inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie pemetreksedu aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi przedstawionymi poniżej (Tabela 30) [117–120].

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę pemetreksedu i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi przedstawionymi poniżej (Tabela 31). W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać [117–120].



Leczenie pemtreksedem należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4. [117–120].

**Tabela 29.**  
**Modyfikacja dawki pemtreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi [117–120]**

Zmiany w obrazie krwi	Dawkowanie
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$ i najmniejsza liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75% poprzedniej dawki (zarówno pemtreksedu, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi $<50\,000/\text{mm}^3$ niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemtreksedu, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi $<50\,000/\text{mm}^3$ z krwawieniem <sup>a</sup> , niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemtreksedu, jak i cisplatyny)

a) Zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) National Cancer Institute.

**Tabela 30.**  
**Modyfikacja dawki pemtreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi<sup>a, b</sup> [117–120]**

Działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi	Dawkowanie pemtreksedu [mg/m <sup>2</sup> ]	Dawkowanie cisplatyny [mg/m <sup>2</sup> ]
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

a) Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute.

b) Bez objawów toksyczności neurologicznej.

**Tabela 31.**  
**Modyfikacja dawki pemtreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna [117–120]**

Nasilenie wg CTC <sup>a</sup>	Dawkowanie pemtreksedu [mg/m <sup>2</sup> ]	Dawkowanie cisplatyny [mg/m <sup>2</sup> ]
0–1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

a) Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute.

### Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów [117–120].

## Dzieci i młodzież

Stosowanie pemetreksedu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca [117–120].

*Zaburzenia czynności nerek (GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)*

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny  $\geq 45$  ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów [117–120].

## Zaburzenia czynności wątroby

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, stężeniem bilirubiny całkowitej a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby, jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny  $>1,5$  raza powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz  $>3$  razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub  $>5$  razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby) [117–120].

## Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią,
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce [117–120].

## Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu (Tabela 32).

Tabela 32.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [117–120]**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
zmniejszona liczba neutrofilów/granulocytów, zmniejszona liczba leukocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła, nudności, jadłowstręt, wysypka, łuszczenie skóry, znużenia	zmniejszona liczba płytek krwi, zaparcie, zwiększenie stężenia AlAT, zwiększenie stężenia AspAT, świąd, łysienie, gorączka

Tabela 33.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemtreksedu w terapii skojarzonej z cisplatyną niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [117–120]**

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

### Status rejestracyjny

Pemtreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał w dniu 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku [120].

### Status refundacyjny

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, pemtreksed (produkt leczniczy Pemtreksed Adamed, Pemtrexed Accord, Pemtrexed Alvogen, Pemtrexed Fresenius Kabi, Pemtrexed Glenmark, Pemtrexed Sandoz, Pemtrexed Zentiva) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.49 [81].

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 34.

**Preparaty pemtreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [82]**

Preparat	Wytwórca
<b>Alimta</b>	Lilly France S.A.S**; Eli Lilly Nederland B.V.*
<b>Armisarte</b>	Actavis Italy S.p.A.**; S.C. Sindan-Pharma S.R.L.**; Actavis Group PTC ehf.*
<b>Ciambra</b>	Oncotec Pharma Produktion GmbH**; Menarini International Operations Luxembourg S.A.*
<b>Pemtrexed Accord</b>	Accord Healthcare Limited**; Wessling Hungary Kornyezetvedelmi**
<b>Pemtrexed Actavis</b>	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.**; Actavis Group PTC ehf.**
<b>Pemtreksed Adamed</b>	Adamed Sp. z o.o.**; Synthon Hispania S.L.**; Synthon s.r.o.**; Adamed Sp. z o.o.*
<b>Pemtrexed Alvogen</b>	Synthon Hispania S.L.**; Synthon s.r.o.**; Alvogen IPCo S.a.r.l.*
<b>Pemtrexed Fresenius Kabi</b>	Fresenius Kabi Oncology Plc.***
<b>Pemtrexed Generics</b>	Synthon Hispania S.L.**; Synthon s.r.o.**; Generics [UK] Ltd.*
<b>Pemtrexed Hospira</b>	Hospira UK Limited**
<b>Pemtrexed Hospira UK Limited</b>	Hospira UK Limited**
<b>Pemtrexed medac</b>	Synthon Hispania S.L.**; Synthon s.r.o.**; medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH*
<b>Pemtrexed Mylan</b>	Wessling Hungary Kft.**; Mylan S.A.S.***; Agila Specialties Polska Sp. z o.o.**
<b>Pemtrexed Lilly</b>	Lilly France**; Eli Lilly Nederland B.V.*

Preparat	Wytwórca
<b>Pemetrexed PharmaSwiss</b>	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.**; Actavis Group PTC ehf.**; PharmaSwiss Česká republika s.r.o.*
<b>Pemetrexed Sandoz</b>	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG**; Lek Pharmaceuticals d.d**; Sandoz GmbH*
<b>Pemetrexed Sigillata</b>	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.**; Actavis Group Ltd.**; Sigillata Ltd*
<b>Pemetrexed Stada</b>	STADA Arzneimittel AG***; Stadapharm GmbH**
<b>Pemetrexed SUN</b>	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.*,**
<b>Pemetrexed Zentiva</b>	Synthon, s.r.o.**; Synthon Hispania S.L.**; Zentiva, k.s.***
<b>Trixid</b>	Synthon Hispania S.L.**; Egis Pharmaceuticals PLC***; Synthon s.r.o.**

\*Podmiot odpowiedzialny.

\*\*Wytwórca.

## 9. Bibliografia

1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 780-789* Kraków 2016.
2. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 800-810* Kraków 2018.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359-386.
4. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. (2013) Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol* 30(2):93–98.
5. IARC. (2018) GLOBOCAN 2018. Epidemiology of Lung cancer - Worldwide. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
6. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (7.6.2016).
7. IARC. (2018) GLOBOCAN 2018. Cancer today. Epidemiology of all cancers. Online Analysis - Poland, Europe, Word. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis> (13.9.2018).
8. KRN. (2016) Krajowy Rejestr Nowotworów: Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (15.1.2019).
9. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Joanna Didkowska. (2018) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2016.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf).
10. PTO. (2014) Obecny Stan Zwalczenia Nowotworów w Polsce. Dostęp: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwilhOnuvODeAhXCXSwKHWm7BiEQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Fpto.med.pl%2Fcontent%2Fdownload%2F7709%2F84400%2Ffile%2F0becny\\_Stan.pdf&usq=AOvVaw3rYmVQWplz65WZqRAfvZQR](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwilhOnuvODeAhXCXSwKHWm7BiEQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Fpto.med.pl%2Fcontent%2Fdownload%2F7709%2F84400%2Ffile%2F0becny_Stan.pdf&usq=AOvVaw3rYmVQWplz65WZqRAfvZQR) (19.11.2019).
11. IARC. (2018) GLOBOCAN 2018. Epidemiology of all cancers by cancer type - Poland. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>.
12. KRN. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów: Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (13.9.2018).
13. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. (2017) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2015.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf).
14. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. (2016) Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* 9:1023–1028.
15. CTCA. Stage 4 Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.cancercenter.com/lung-cancer/stages/tab/non-small-cell-lung-cancer-stage-IV/> (20.11.2018).
16. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wyminko J, Dzidziuszko R, Krawczyk P. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 82:133–149.
17. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. (2016) Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2(1):46–54.
18. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, Tibaldi C, Minuti G, Salvini J, Coppi E, Chella A, Fontanini G, Filice ME, Tornillo L, Incensati RM, i in. (2015) PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 112(1):95–102.
19. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn M-J, Felip E, Lee J-S, Hellmann MD, i in. (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372(21):2018–2028.
20. Omori S, Kenmotsu H, Abe M, Watanabe R, Sugino T, Wakuda T, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H. (2014) Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis. 2015 ASCO Annual Meeting abstract e22118. Dostęp: <http://meetinglibrary.asco.org/content/149473-156> (27.6.2016).
21. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, Herbst RS, Gettinger SN, Chen L, Rimm DL. (2014) Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab. Invest.* 94(1):107–116.
22. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, Castro G de, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027):1540–1550.

23. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(19):1823–1833.
24. Gandhi L. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 378:2078–2092.
25. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, i in. (2016) Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology* 17(11):1497–1508.
26. AOTMiT. (2017) Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C34.0)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [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).
27. AOTMiT. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10-C34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/020/AWA/020\\_AWA\\_OT\\_4351\\_2\\_2017\\_OPDIVO\\_rak\\_pluca\\_2017.03.31.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/AWA/020_AWA_OT_4351_2_2017_OPDIVO_rak_pluca_2017.03.31.pdf) (19.11.2018).
28. AOTMiT. (2018) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10: C34)". Dostęp: [http://www.bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/149/AWA/149\\_AWA\\_OT.4331.28.2018\\_Alecensa\\_NDRP\\_I\\_linia\\_2018.09.27\\_BIP.pdf](http://www.bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf).
29. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) ” (I linia leczenia). Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/122/AWA/122\\_AWA\\_OT.4331.19.2018\\_Zykadia\\_NDRP\\_I\\_linia\\_2018.10.31\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/122/AWA/122_AWA_OT.4331.19.2018_Zykadia_NDRP_I_linia_2018.10.31_BIP.pdf) (19.11.2018).
30. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD- 10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/016/AWA/16\\_AWA\\_OT.4331.3.2018\\_Tecentriq\\_atezolizumab\\_2018.03.08\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/AWA/16_AWA_OT.4331.3.2018_Tecentriq_atezolizumab_2018.03.08_BIP.pdf).
31. Zaręba I. (2015) Koszty leczenia raka płuc. Dostęp: [http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205\\_3\\_44\\_2015.pdf](http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205_3_44_2015.pdf) (31.5.2016).
32. ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (18.10.2018).
33. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf) (14.2.2017).
34. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx\\_132099\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf) (20.4.2016).
35. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski DM. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej\\_internet2014.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej_internet2014.pdf) (15.4.2016).
36. (2015) [jakrzucicpalenie.pl](http://jakrzucicpalenie.pl). Materiały z konferencji z okazji Światowego Dnia Rzucania Palenia. 2015. Dostęp: <http://jakrzucicpalenie.pl/konferencja-z-okazji-swiatowego-dnia-rzucania-palenia-18-listopada-2015/> (7.6.2016).
37. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów: Palenie tytoniu. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/palenie-tytoniu/> (7.6.2016).
38. [poradnikzdrowie.pl](http://poradnikzdrowie.pl) RAK PŁUC coraz groźniejszy, ciągle w natarciu. Dostęp: [http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/nawotwory/rak-pluc-coraz-grozniejszy-ciagle-w-natarciu\\_38842.html](http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/nawotwory/rak-pluc-coraz-grozniejszy-ciagle-w-natarciu_38842.html) (7.6.2016).
39. Nowa (2015) klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według World Health Organization. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/154221> (20.11.2018).
40. What Is Non-Small Cell Lung Cancer? Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html> (20.11.2018).
41. (2016) Wojewódzki Inspektorat Środowiska w Warszawie. Pyły zawieszane PM10 i PM25. Dostęp: [http://sojpw.wios.warszawa.pl/index.php?page=PM10\\_i\\_PM25](http://sojpw.wios.warszawa.pl/index.php?page=PM10_i_PM25) (7.6.2016).



42. HEAL Polska. Rakotwórcze powietrze - kalkulacje HEAL dot. wpływu zanieczyszczeń powietrza na zapadalność na nowotwór płuca. Dostęp: <http://healpolska.pl/aktualnosci/rakotworce-powietrze-kalkulacje-heal-dot-wplywu-zanieczyszczen-powietrza-na-zapadalnosc-na-nowotwor-pluca/> (7.6.2016).
43. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp: [http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje\\_podstawowe](http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje_podstawowe) (7.6.2016).
44. Kropornicka B, Baczevska B, Adamczyk R, Olszak C. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową płuc *Przedsiębiorczość i zarządzanie. Organizacja i zarządzanie wyzwaniem dla pielęgniarek i położnych w nowoczesnej Europie- część II* Tom XV. 2014.
45. Cetin K, Ettinger DS, Hei Y, O'Malley CD. (2011) Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol* 3:139–148.
46. Lung and Bronchus Cancer - Cancer Stat Facts. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (3.12.2018).
47. Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (20.11.2018).
48. AJCC. (2018) AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Dostęp: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf>.
49. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, Goldstraw P, Rami-Porta R, Asamura H, Ball D, Beer DG, i in. (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 11(1):39–51.
50. choroby-zdrowie.pl. Biopsja przezskórna płuca. Biopsja. Dostęp: <http://diagnostyka.choroby-zdrowie.pl/biopsja/biopsja-przezskorna-pluca.html> (7.6.2016).
51. MERCK. A Guide to PD-L1 Expression Testing in NSCLC. Dostęp: <https://www.keytruda.com/static/pdf/keytruda-pd-l1-expression-testing-guide.pdf> (7.6.2016).
52. (2008) Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkolog. Dostęp: [http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE\\_POWIKLANIA\\_JAKOSC%20ZYCIA.pdf](http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf) (7.6.2016).
53. Milanowski J, Szmygin-Milanowska K. (2013) Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca — w którym miejscu jesteśmy? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 81(1):55–60.
54. Krawczyk. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 11(2):76–86.
55. Medscape. New targeted therapies in melanoma - pembrolizumab. Dostęp: [http://www.medscape.com/viewarticle/812990\\_10](http://www.medscape.com/viewarticle/812990_10) (3.8.2016).
56. BioOncology. Clinical Trial Efficacy Endpoints. Dostęp: <https://www.bioncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html> (31.5.2016).
57. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
58. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. (2013) Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 33(5):1323–1341.
59. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116> (7.6.2016).
60. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf) (16.6.2016).
61. Nowak W, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Sałówka J, Kuliś D, Richter P. (2011) Adaptation of quality of life module EORTC QLQ-CR29 for Polish patients with rectal cancer: initial assessment of validity and reliability. *Pol Przegl Chir* 83(9):502–510.
62. Edyta Barnaś, Elżbieta Borowiec-Domka, Joanna Trawińska, Izabela Ciepela, Renata Raś, Dominika Pasierb, Joanna Skręt-Magięto, Andrzej Skręt. (2013) Jakość życia chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy w Rzeszowie. *Current Gynecologic Oncology* 11(3):183–190.
63. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkovicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
64. EORTC. EORTC QLQ-LC13 Questionnaire.
65. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, Mandrekar SJ, Belani CP, Shepherd FA, Eisen T, Pang H, Collette L, Sause WT, Dahlberg SE, Crawford J, i in. (2013) Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 14(7):619–626.

66. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, Tang S, Sridhara R, Keegan P, Pazdur R. (2015) Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. *J Clin Oncol* 33(9):1008–1014.
67. Clarke JM, Wang X, Ready NE. (2015) Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials—are we in a new era? *Transl Lung Cancer Res* 4(6):804–808.
68. Nakashima K, Horita N, Nagai K, Manabe S, Murakami S, Ota E, Kaneko T. (2016) Progression-Free Survival, Response Rate, and Disease Control Rate as Predictors of Overall Survival in Phase III Randomized Controlled Trials Evaluating the First-Line Chemotherapy for Advanced, Locally Advanced, and Recurrent Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 11(9):1574–1585.
69. FDA. (2015) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf> (21.4.2016).
70. Shukuya T, Mori K, Amann JM, Bertino EM, Otterson GA, Shields PG, Morita S, Carbone DP. (2016) Relationship between Overall Survival and Response or Progression-Free Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies. *Journal of Thoracic Oncology* 11(11):1927–1939.
71. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S, ESMO Guidelines Committee. (2018) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 29(Supplement\_4):iv192–iv237.
72. NICE. (2008) Bevacizumab for the treatment of non- small-cell lung cancer - terminated appraisal (TA 148) 2008. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta148/resources/bevacizumab-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598260995781> (9.5.2016).
73. NICE. (2009) Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer (TA 181) 2009. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta181/resources/pemetrexed-for-the-firstline-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598491103173> (18.4.2016).
74. NICE. (2016) Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer TA411. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411/resources/necitumumab-for-untreated-advanced-or-metastatic-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-82604598186949>.
75. NICE. (2018) Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [TA531]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1-positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606895901637> (14.9.2018).
76. SIGN. (2014) Management of lung cancer. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> (18.4.2016).
77. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leigh NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, i in. (2017) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *35(30):3484–3515*.
78. NCCN. (2018) NCCN Guidelines version 2.2019. Non Small Cell Lung Cancer. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (5.12.2018).
79. AHS Service. (2013) Non small cell lung cancer stage IV 2013. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nscl-stage4.pdf> (8.6.2016).
80. Cancer Care Ontario. (2016) Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
81. 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. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik\\_do\\_obwieszczenia\\_1.11.2018.pdf/e525f426-4a55-210c-be7a-856d9a9ac59b](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia_1.11.2018.pdf/e525f426-4a55-210c-be7a-856d9a9ac59b).
82. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2018/23/journal/4509](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509).
83. SMC. Pembrolizumab (Keytruda). In progress. SMC2127. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-nscl-fullsubmission-smc2127/> (17.9.2018).
84. NICE. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum-based chemotherapy for untreated non-small-cell lung cancer (ID1173). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10182> (17.9.2018).
85. AOTMiT. (2017) Rekomendacja nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka



- płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/062/REK/RP\\_Keytruda\\_3\\_2017\\_KW.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/REK/RP_Keytruda_3_2017_KW.pdf).
86. SMC. (2017) Pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion and 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda®) SMC No. (1239/17). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab\\_keytruda\\_final\\_june\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab_keytruda_final_june_2017_for_website.pdf).
87. HAS. (2017) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 17 mai 2017. Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15941\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_1ere\\_ligne\\_Avis2\\_CT15941.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf).
88. HAS. (2017) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 5 juillet 2017. Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16183\\_KEYTRUDA\\_QD\\_INS\\_Avis1\\_CT16183.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16183_KEYTRUDA_QD_INS_Avis1_CT16183.pdf).
89. CADTH. (2017) pCODR expert review committee (pERC) . Final recommendation Keytruda (pembrolizumab). pCODR 10101. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pembrolizumab\\_keytruda\\_nslc\\_1stln\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nslc_1stln_fn_rec.pdf).
90. PBAC. (2018) July 2018 PBAC meeting – Positive recommendations. Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf>.
91. NICE. Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive non-small-cell lung cancer with at least 1% tumour proportion score [ID1247]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10271> (17.9.2018).
92. NICE. Nivolumab in combination with platinum-doublet chemotherapy for untreated PD-L1-negative non-small-cell lung cancer (ID1135). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10233> (17.9.2018).
93. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg; Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/190/REK/RP\\_227\\_2014\\_Alimta.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/190/REK/RP_227_2014_Alimta.pdf).
94. NICE. Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer [TA181]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta181>.
95. SMC. (2010) Pemetrexed 100mg, 500mg, powder for concentrate for solution for infusion (Alimta) SMC No. (531/09). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2146/pemetrexed\\_alimta\\_2nd\\_resubmission\\_final\\_january\\_2010\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2146/pemetrexed_alimta_2nd_resubmission_final_january_2010_for_website.pdf).
96. HAS. (2016) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 25 mai 2016. Alimta (pemetrexed). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/alimta\\_cbnpc\\_pic\\_reev\\_avis2modifie\\_ct14873.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/alimta_cbnpc_pic_reev_avis2modifie_ct14873.pdf).
97. CADTH. Keytruda for Non-Squamous NSCLC. In progress. pCODR10153. Dostęp: <https://www.cadth.ca/keytruda-non-squamous-nslc-details>.
98. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
99. AOTMiT. (2017) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/063/AWA/AWA\\_OT.4351.19.2017\\_XALKORI\\_\[kryzotynib\]\\_29.06.2017\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_[kryzotynib]_29.06.2017_BIP.pdf).
100. AOTMiT. (2018) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD 10 C34)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/150/AWA/150\\_AWA\\_OT.4331.6.2017\\_XALKORI\\_\[kryzotynib\]\\_ROS1\\_2018.01.05.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_[kryzotynib]_ROS1_2018.01.05.pdf).
101. NFZ. (2018) UCHWAŁA Nr 21/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-212018iii,6465.html> (18.9.2018).
103. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. (2015) A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. (70):359–367.

104. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. (2012) Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 7(5):.
105. Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang J, Yang JC-H, Zhang P, Zhang X, Wang X, Orlando M, Wu Y. (2016) Meta-Analysis of First-Line Pemetrexed Plus Platinum Treatment in Compared to Other Platinum-Based Doublet Regimens in Elderly East Asian Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* 17(5):e103–e112.
106. Kulkarni S, Vella ET, Coakley N, Cheng S, Gregg R, Ung YC, Ellis PM. (2016) The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *J Thorac Oncol* 11(7):989–1002.
107. Hu X, Pu K, Feng X, Wen S, Fu X, Guo C, He W. (2016) Role of Gemcitabine and Pemetrexed as Maintenance Therapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 11(3):e0149247.
108. Paz-Ares LG, Marinis F de, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, i in. (2013) PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 31(23):2895–2902.
109. Paz-Ares L, Marinis F de, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, i in. (2012) Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 13(3):247–255.
110. Gridelli C, Marinis F de, Pujol J-L, Reck M, Ramlau R, Parente B, Pieters T, Middleton G, Corral J, Winfree K, Melemed S, Zimmermann A, John W, Beyrer J, Chouaki N, i in. (2012) Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 7(11):1713–1721.
111. Pujol J-L, Paz-Ares L, Marinis F de, Dediu M, Thomas M, Bidoli P, Corral J, San Antonio B, Chouaki N, John W, Zimmermann A, Visseren-Grul C, Gridelli C. (2014) Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 15(6):418–425.
112. Reck M, Paz-Ares LG, Marinis F de, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, John W, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. (2014) PARAMOUNT: Descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 9(2):205–213.
113. Middleton G, Gridelli C, De Marinis F, Pujol J-L, Reck M, Ramlau R, Parente B, Pieters T, Visseren-Grul CM, San Antonio B, John WJ, Zimmermann AH, Chouaki N, Paz-Ares L. (2018) Evaluation of changes in renal function in PARAMOUNT: a phase III study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin* 34(5):865–871.
114. Scagliotti GV, Gridelli C, Marinis F de, Thomas M, Dediu M, Pujol J-L, Manegold C, San Antonio B, Peterson PM, John W, Chouaki N, Visseren-Grul C, Paz-Ares LG. (2014) Efficacy and safety of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer following pemetrexed plus cisplatin induction treatment: A cross-trial comparison of two phase III trials. *Lung Cancer* 85(3):408–414.
115. European Commission/EMA. (2018) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180904142328/anx\\_142328\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180904142328/anx_142328_pl.pdf) (18.9.2018).
116. AOTMiT. (2016) Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytuczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne_hta/2016/20160913_Wytuczne_AOTMiT.pdf).
117. ChPL Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004011/WC500194770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004011/WC500194770.pdf) (18.9.2018).
118. ChPL Pemetrexed Fresenius Kabi (pemetreksed). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003895/WC500211001.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003895/WC500211001.pdf) (18.9.2018).
119. ChPL Pemetrexed Accord Kabi (pemetreksed). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004072/WC500200624.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004072/WC500200624.pdf) (18.9.2018).
120. ChPL Alimta (pemetreksed). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf) (18.9.2018).

121. (2016) Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dn. 29.07.2016 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „KEYTRUDA - pembrolizumab”. Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135466/dec\\_135466\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135466/dec_135466_pl.pdf) (12.8.2016).
122. (2017) Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dn. 27.01.2017 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „KEYTRUDA - pembrolizumab”. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136888/dec\\_136888\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136888/dec_136888_pl.pdf).
123. (2018) COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 6.7.2018 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2015)5144(final) for “KEYTRUDA - pembrolizumab”, a medicinal product for human use. Dostęp: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/3/2018/EN/C-2018-4464-F1-EN-MAIN-PART-1.PDF> (18.9.2018).
124. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23986-c> (18.9.2018).
125. ChPL Cisplatin Teva (cisplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=21427-c> (18.9.2018).
126. ChPL Cisplatin\_Ebewe (cisplatyna) 1mg/ml. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19540-c>.
127. ChPL Cisplatin\_Ebewe (cisplatyna) 0,5mg/ml. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1459-c> (18.9.2018).
128. ChPL Cisplatin\_Ebewe (cisplatyna). Dostęp: <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjzy8y4xMHQAhXLISwKHVRbAZkQFggpMAI&url=http%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Fpath%3DYwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADEAOQA1ADQAMAAtADIAMAAXADUAMQAwADAAMQAwADAAMAawADAAMAAtADkAMwAyAF8ATgAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANgAyADMAMQA4ADQANwAuAHAAZABmAA%3D%3D&usq=AFQjCNGHtrL-xork0tq2pp-DSMamoDF6jw&sig2=qedKcv5SMO7eAdHoWXLDOg> (24.11.2016).
129. ChPL Cisplatin Teva (cisplatyna). Dostęp: [http://www.onkologia-online.pl/upload/1/590/Cisplatin\\_Teva\\_\[2011.09.29\].pdf](http://www.onkologia-online.pl/upload/1/590/Cisplatin_Teva_[2011.09.29].pdf).
130. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: [http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/cisplatinum\\_accord\\_spc\\_0.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/cisplatinum_accord_spc_0.pdf) (24.11.2016).
131. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-03-05\\_carboplatin\\_accord\\_spc\\_var017\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf) (24.11.2016).
132. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9027-c> (18.9.2018).
133. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: <http://onkologia-online.pl/upload/1/70/Carboplatin-Ebewe.pdf> (24.11.2016).
134. ChPL Carboplatin Kabi (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=28259-c> (18.9.2018).
135. ChPL Carboplatin Pfizer (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=639-c> (18.9.2018).
136. EORTC. EORTC QLQ-LC13 wersja angielska. Dostęp: [http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen\\_lc13\\_english.pdf](http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen_lc13_english.pdf).
137. NICE. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated squamous non-small-cell lung cancer [ID1306]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10245> (17.9.2018).

## 10. Spis tabel, rysunków i wykresów

### Tabele


Tabela 1.	Liczba zachorowań i zgonów na raka płuc na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN 2012) [3]	9
Tabela 2.	Estymowana liczba zachorowań i zgonów na raka płuc na świecie w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [5]	9
Tabela 3.	Estymowana liczba zachorowań i zgonów na raka płuc w Europie w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [7]	10
Tabela 4.	Zachorowania i zgony z powodu raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2015–2016 roku (KRN) [8, 9, 12, 13]	12
Tabela 5.	Estymowana liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuc w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [7, 11]	12
Tabela 6.	Estymowana liczba pacjentów (chorobowość 5-letnia) z rakiem płuca w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [7, 11]	13
Tabela 7.	Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu	13
Tabela 8.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [26, 30]	14
Tabela 9.	Skala ECOG i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [52]	19
Tabela 10.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [35]	20
Tabela 11.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [35]	22
Tabela 12.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [57, 58]	25
Tabela 13.	Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad NDRP	28
Tabela 14.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka płuca	29
Tabela 15.	Wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany NDRP w I linii leczenia u pacjentów bez mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK lub nieznanym statusem genu EGFR lub rearanżacji ALK	30
Tabela 16.	Kryteria kwalifikacji z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” [81]	35
Tabela 17.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [81, 82]	36
Tabela 18.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych stosowanych w I linii NDRP	38
		
Tabela 20.	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania PMX w terapii podtrzymującej vs PLC u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (PARAMOUNT)	44
Tabela 21.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PMX względem PLC w terapii podtrzymującej PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w ocenie niezależnej komisji	44
Tabela 22.	Wybór komparatorów dla PEMBR skojarzonego z pochodną platyny i PMX stosowanego w niepłaskonabłonkowym NDRP	47
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii [115]	51
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH [115]	52
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [128–130]	56
Tabela 26.	Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [82]	57
Tabela 27.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [131, 132, 134, 135]	61

Tabela 28.	Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [82] .....	61
Tabela 29.	Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi [117–120] .....	65
Tabela 30.	Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi <sup>a, b</sup> [117–120] .....	65
Tabela 31.	Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna [117–120] .....	65
Tabela 32.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [117–120].....	66
Tabela 33.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w terapii skojarzonej z cisplatyną niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [117–120].....	67
Tabela 34.	Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [82].....	67
Tabela 35.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia NDRP.....	81

### Rysunki

Rysunek 1.	Typy histologiczne NDRP i częstość ich występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca [1, 2] .....	8
Rysunek 2.	Estymowane wskaźniki zachorowań na 100 000 osób na raka płuc w roku 2018 w Europie (GLOBOCAN 2018) [7] .....	11
Rysunek 3.	Estymowane wskaźniki zgonów na 100 000 osób z powodu raka płuc w roku 2018 w Europie (GLOBOCAN 2018) [7] .....	11
Rysunek 4.	Objawy raka płuca [43].....	17
Rysunek 5.	Schemat działania pembrolizumabu [55].....	23

### Wykres

Wykres 1.	Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuc w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [6] .....	10
Wykres 2.	Chorobowość jednoroczna, 3- i 5-letnia na nowotwór płuc w Polsce w 2012 roku (PTO, WHO) [10] .....	12
Wykres 3.	Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca dla rozpoznania ICD-10 C34 wg danych ZUS [32].....	15
Wykres 4.	Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych osobom chorym na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca dla rozpoznania ICD-10 C34 wg danych ZUS [32] .....	15
Wykres 5.	Odsetki 5–letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji AJCC 8. edycja [47, 48] .....	18

## Aneks A. Kwestionariusze służące do oceny jakości życia pacjentów

### A.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EORTC QLQ LC13

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

Opracowane na podstawie Leppert 2014 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 [64, 63].

### A.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-30 [63]

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



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

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

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

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

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

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

### A.3. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 [136]

Pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
<b>W ostatnim tygodniu:</b>				
31. Jak często Pan/i kaszlał/a?	1	2	3	4
32. Czy kaszlał/a Pan/i krwią?	1	2	3	4

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

43. Czy stosował Pan/i jakiegokolwiek leki przeciwbólowe?

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

Jeśli TAK to jak bardzo pomogły?

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



## Aneks B. Rekomendacje finansowe

### B.1. Szczegółowy opis rekomendacji finansowych agencji HTA

Tabela 35.

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

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
<b>Pembrolizumab</b>		
AOTMiT	PR <sup>w</sup> (2017) [85]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Wskazanie obejmuje leczenie I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Rekomendacja warunkowana finansowo.
NICE	PR <sup>w</sup> (2017) [75]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyn ki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Rekomendacja warunkowa. Warunek finansowy oraz warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia lub do wystąpienia progresji choroby.
	W toku [137]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem/nab-paklitakselem w leczeniu I linii przerzutowego NDRP o histologii płaskonabłonkowej, jest obecnie przedmiotem oceny NICE. Oczekiwana data wydania rekomendacji: 4 lipca 2019 roku.
	W toku [84]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu I linii NDRP, jest obecnie przedmiotem oceny NICE. Oczekiwana data wydania rekomendacji: 13 marca 2019 roku.
SMC	W toku [91]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w leczeniu I linii NDRP z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynoszącym $\geq 1\%$ , jest obecnie przedmiotem oceny NICE. Oczekiwana data wydania rekomendacji: BD
	PR <sup>w</sup> (2017) [86]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyn ki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Rekomendacja warunkowa. Warunek finansowy oraz warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia lub do wystąpienia progresji choroby.
HAS	W toku [83]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu I linii przerzutowego NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej u pacjentów, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, jest obecnie przedmiotem oceny SMC. Oczekiwana data wydania rekomendacji: I kwartał 2019 roku.
	PR (2017) [87, 88]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyn ki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
CADTH	PR <sup>w</sup> (2017) [89]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyn ki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Rekomendacja warunkowa. Warunek finansowy oraz warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia lub do wystąpienia progresji choroby.

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
	W toku [97]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu I linii przerzutowego NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, jest obecnie przedmiotem oceny CADTH. Oczekiwana data wydania rekomendacji: BD
<b>PBAC</b>	PR <sup>w</sup> (2018) [90]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP (w IV stopniu zaawansowania), u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ . W rekomendacji nie podano informacji odnośnie do statusu mutacji genu EGFR/ALK. Rekomendacja warunkowana finansowo.
<b>Niwolumab</b>		
<b>AOTMiT</b>	BR	x
<b>NICE</b>	W toku [92]	Kwestia rekomendacji niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania bez ekspresji PD-L1, jest obecnie przedmiotem oceny NICE. Oczekiwana data wydania rekomendacji: BD
<b>SMC</b>	BR	x
<b>HAS</b>	BR	x
<b>CADTH</b>	BR	x
<b>PBAC</b>	BR	x
<b>Pemetreksed</b>		
<b>AOTMiT</b>	PR (2014) [93]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pemetreksedem (ICD-10: C34.0)”. Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP o histologii gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego.
<b>NICE</b>	PR (2009) [94]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego
	W toku [84]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu I linii NDRP, jest obecnie przedmiotem oceny NICE. Oczekiwana data wydania rekomendacji: 13 marca 2019 roku.
<b>SMC</b>	PR (2010) [95]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy.
	W toku [83]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu I linii przerzutowego NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej u pacjentów, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, jest obecnie przedmiotem oceny CADTH. Oczekiwana data wydania rekomendacji: I kwartał 2019 roku.
<b>HAS</b>	PR (2016) [96]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy.
<b>CADTH</b>	W toku [97]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu I linii przerzutowego NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, jest obecnie przedmiotem oceny CADTH. Oczekiwana data wydania rekomendacji: BD
<b>PBAC</b>	BR	x

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja; TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*);