



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tarceva (erlotynib)

we wskazaniu:

III i kolejna linia leczenia gruczolakoraka płuca
(EGFR dodatni) (ICD-10: C34.8)
w populacji pacjentów dorosłych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.55.2019

Data ukończenia: 31 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AE	ang. adverse event, zdarzenie niepożądane
ALK	ang. anaplastic lymphoma kinase, kinaza chłoniaka anaplastycznego
AMSTAR	ang. Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARDS	ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, zespół ostrej niewydolności oddechowej
ASCO	ang. American Society of Clinical Oncology
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CHB	cena hurtowa brutto
CHMP	ang. Committee for Medicinal Products for Human Use
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
DCR	ang. disease control rate, wskaźnik kontroli choroby
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	EGFR – ang. epidermal growth factor receptor, receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EGFR-TKI	ang. EGFR tyrosine kinase inhibitor, inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR
EORTC	European Organization of Research and Treatment of Cancer
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EML4	ang. echinoderm microtubule-associated protein-like 4
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology
EURD	ang. European Union Reference Dates
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HR	ang. hazard ratio, współczynnik hazardów
ILD	ang. interstitial lung disease, śródmiąższowa choroba płuc
IS	istotny statystycznie
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)

PS	ang. performance status, stopień sprawności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RR	ang. response rate, odsetek odpowiedzi
SD	stabilna choroba (ang. stable disease)
TTF	ang. time to failure, czas do niepowodzenia terapii
TTP	ang. time to progression, czas do progresji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	14
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	16
6. Analiza kliniczna	18
6.1. Opis badań włączonych do przeglądu	18
6.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	18
6.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	21
6.2. Wyniki.....	22
6.2.1. Analiza skuteczności	22
6.2.1.1. Skuteczność kliniczna.....	22
6.2.1.2. Skuteczność praktyczna	24
6.2.2. Analiza bezpieczeństwa erlotynibu.....	27
6.2.2.1. Bezpieczeństwo na podstawie badania Shepherd 2005	27
6.2.2.2. Bezpieczeństwo na podstawie badań obserwacyjnych	28
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	32
8. Konkurencyjność cenowa	33
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	34
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	35
10. Piśmiennictwo	39
11. Załączniki.....	40
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	40
11.2. Diagram selekcji badań erlotynibu	43
11.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ..	45
11.4. Program lekowy B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”	46

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

08.07.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.2526.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Tarceva (erlotynib), tabletki á 150 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

gruczolakorak płuca (EGFR – dodatni) (ICD-10: C34.8)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ netto / 3 mies. (90 tabletek po 150 mg)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 28.06.2019 r., znak PLD.46434.2526.2019.1.AB Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tarceva (erlotynib) we wskazaniu: gruczolakorak płuca (EGFR dodatni) (ICD-10: C34.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Produkt leczniczy Tarceva jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” i jest dostępny dla pacjentów m.in. z rakiem gruczolowym płuc w stopniu zaawansowania III lub IV i z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR. Ze względu na powyższe Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLD.46434.2526.2019.3.AB ograniczyło wnioskowane wskazanie do III i kolejnych linii leczenia gruczolakoraka płuca EGFR dodatniego (ICD-10: C34.8) w populacji pacjentów dorosłych. Ponadto w załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano, że populacja docelowa powinna być ograniczona do pacjentów leczonych skutecznie erlotynibem w ramach pierwszej linii leczenia raka gruczolowego płuc, która to terapia została przerwana ze względu na wystąpienie innego nowotworu, a następnie zastosowane było inne leczenie (w tym chemioterapię), które nie doprowadziło do remisji choroby.

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miększu płucnego (pęcherzyków płucnych). Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Rak gruczolowy (gruczolakorak) to najczęściej występujący typ histologiczny raka płuca (ok. 45% pierwotnych raków płuca), w mniejszym stopniu niż inne typy raka płuca związany z narażeniem na dym tytoniowy, występujący częściej u kobiet.

Rak płuca to najczęściej występujący nowotwór na świecie i najczęstsza nowotworowa przyczyna zgonów. W Polsce rak płuca stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, a u kobiet 17,99 na 100 000.

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących, kobiet oraz u chorych na raka gruczolowego.

Współczynnik 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosi ok. 10%. Natomiast odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego wynosi ok. 40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych). W opinii prof. Krzakowskiego u pacjentów z gruczolakorakiem płuc czas przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 3 miesiące, a przeżycia całkowitego wynosi ok. 6 miesięcy.

Technologie alternatywne

Analitycy Agencji odnaleźli 4 rekomendacje dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca: amerykańskie NCCN 2019 i ASCO 2017, europejskie ESMO 2018 oraz polskie PTOK 2019. Z analizy ich zapisów wynika, że trudno określić standard leczenia w III i dalszych liniach NDRP. Wytyczne NCCN 2019 i ASCO 2017 wskazują możliwość zastosowania immunoterapii (wg NCCN: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab) oraz chemioterapii. W kolejnych liniach leczenia zalecane jest stosowanie najlepszej terapii wspomagającej oraz ewentualny udział w badaniu klinicznym.

Zgodnie z rekomendacjami NCCN 2019 stosowanie poszczególnych interwencji z grupy chemioterapii jest zalecane w przypadku, gdy nie były one podawane wcześniej. Tymczasem wg informacji dołączonych do zlecenia MZ rozpatrywana populacja przeszła już terapię wszystkimi wymienionymi chemioterapeutykami (pemetreksed, docetaksel, gemcytabiną), poza ramucyrumabem, który zalecany jest jednak w skojarzeniu z zastosowanym już docetakselm. W przypadku zaś immunoterapii, wytyczne NCCN 2019 wskazują, że jej podanie jest zalecane, jeśli dotychczas nie stosowano żadnego leku z tej grupy – wiadomo jednak o wcześniejszym leczeniu niwolumabem w analizowanej populacji. W związku z tym żadna z wymienionych interwencji nie może stanowić komparatora w omawianej sytuacji. Jako technologię alternatywną wybrano więc brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych, w których populacja ściśle odpowiadałaby populacji ocenianej, dlatego zdecydowano się przedstawić wyniki badań, w których populację stanowili pacjenci najbardziej odpowiadający wnioskowanej populacji.

Do opracowania włączono badanie rejestracyjne leku Tarceva (Shepherd 2005), do którego kwalifikowano pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, w tym rakiem gruczołowym płuc, po wcześniejszej terapii jednym lub dwoma schematami chemioterapii. Ponadto włączono dwa badania obserwacyjne (Kaburagi 2013 i Aoki 2012), w których przeważającą grupę stanowili pacjenci leczeni erlotynibem w III lub IV linii terapii NDRP. Dodatkowo do opracowania włączono badanie wtórne Song 2014, w którym odniesiono się do ponownego rozpoczęcia terapii erlotynibem u pacjentów uzyskujących wcześniej korzyść z leczenia tym lekiem, a będących w trakcie progresji choroby po zastosowaniu innej terapii.

Skuteczność kliniczną leku Tarceva oceniono na podstawie badania RCT kontrolowanego placebo Shepherd 2015. Przeżycie całkowite ocenione w całej badanej populacji było istotnie statystycznie lepsze w grupie stosujących erlotynib w porównaniu z grupą stosujących placebo (mediana OS wyniosła odpowiednio 6,7 miesiąca vs 4,7 miesiąca, HR=0,7; 95%CI: 0,6; 0,9). Analiza w podgrupie pacjentów z gruczolakorakiem oraz w podgrupie pacjentów z nowotworem EGFR dodatnim również wskazała na istotną statystycznie przewagę erlotynibu w zakresie poprawy OS (odpowiednio HR=0,7; 95%CI: 0,6; 0,9 i HR=0,7; 95%CI: 0,5 ;0,9). W zakresie oceny jakości życia wykazano, że erlotynib statystycznie istotnie wydłużył czas do wystąpienia pogorszenia kaszlu, duszności i bólu w porównaniu z placebo. Ponadto erlotynib znamienne wydłużył przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z placebo oraz skutkował IS wyższą częstością uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupą placebo. Odpowiedź na leczenie była statystycznie istotnie większa w podgrupie pacjentów z gruczolakorakiem płuc względem pacjentów z innymi podtypami NDRP.

Skuteczność praktyczną erlotynibu oceniono na podstawie wyników retrospektywnych badań Kaburagi 2013 oraz Aoki 2012. W badaniu Kaburagi 2013 w grupie pacjentów z mutacją EGFR+ mediana OS wynosiła 13,8 miesiąca i była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie pacjentów bez mutacji EGFR (mediana 3,5 miesiąca). W badaniu Aoki 2012 mediana OS w grupie pacjentów leczonych erlotynibem w III linii wyniosła ok. 8,7 miesiąca, a w IV linii terapii ok. 9 miesiąca. Linia terapii, w której zastosowano erlotynib nie miała istotnego statystycznie wpływu na przeżycie całkowite pacjentów w powyższym badaniu. W badaniach Kaburagi 2014 i Aoki 2012 odsetki pacjentów uzyskujących stabilizację choroby oraz kontrolę choroby (CR+PR+SD) były zbliżone. Jednakże w badaniu Aoki 2012 większy odsetek pacjentów niż w badaniu Kaburagi 2013 uzyskał częściową odpowiedź na leczenie. Analiza danych z badania Aoki 2012 w zależności od linii leczenia, w której zastosowano erlotynib wykazała, iż w podgrupie leczonych erlotynibem w III linii więcej pacjentów uzyskano częściową odpowiedź oraz stabilizację choroby w porównaniu z podgrupą leczonych erlotynibem w IV linii.

Ocena skuteczności zastosowania inhibitora TKI-EGFR po przerwie w leczeniu tym lekiem („drug holiday”) była jednym z zagadnień przedstawionych w przeglądzie systematycznym Song 2014. Wyniki skuteczności erlotynibu zastosowanego po raz drugi raportowano tylko w dwóch badaniach (Becker 2011 i Guo 2011). W badaniu Becker 2011 pięciu z 14 (36%) pacjentów leczonych po raz drugi erlotynibem uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, a siedmiu z 14 (50%) uzyskało stabilizację choroby. W badaniu Guo 2011 pacjent ponownie leczony erlotynibem uzyskał częściową odpowiedź na leczenie.

Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym Shepherd 2005 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii erlotynibem były zmęczenie, wysypka i jadłowstręt, które odnotowano u odpowiednio 79%, 76%, 69% chorych stosujących erlotynib i 74%, 17% i 56% pacjentów stosujących placebo. W ww. badaniu głównymi przyczynami zmniejszenia dawki oraz czasowej przerwy w leczeniu były wysypka i biegunka.

W badaniu Kaburagi 2013 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia skórne, które odnotowano u 177 pacjentów (57,7%). Drugim najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka, która wystąpiła u 53 (17,3%) pacjentów. W badaniu Aoki 2012 nie obserwowano zależności pomiędzy częstością występowania zdarzeń niepożądanych a linią leczenia NDRP, w ramach której stosowano erlotynib. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zaburzenia skórne.

Informacje zawarte w ChPL Tarceva odnoszące się do leczenia drugiego rzutu i późniejszych linii leczenia NDRP wskazują, iż do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75%) i biegunka (54%). W większości przypadków były to reakcje 1. lub 2. stopnia, które dawały się kontrolować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3. lub 4. występowały z częstością odpowiednio 9% i 6% u pacjentów leczonych produktem Tarceva; każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału

w badaniu przez 1% pacjentów. Zmniejszenie dawki z powodu wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6% i 1% pacjentów.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA, FDA.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Ze względu na złożony charakter ocenianego wskazania oraz brak odpowiedzi ekspertów klinicznych w tym zakresie, nie udało się określić liczebności populacji docelowej. Wg analityków Agencji prawdopodobnie liczba pacjentów z gruczolakorakiem płuca EGFR+ o historii leczenia podobnej do podanej w załączniku do zlecenia MZ będzie niewielka.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji terapia pojedynczego pacjenta erlotynibem w postaci produktu leczniczego Tarceva 150 mg, 30 tabl. przez okres 3 mies. będzie wiązać się z kosztem w wysokości ok. 19 tys. PLN wg kosztów ww. leku na podstawie danych DGL, ok. [REDACTED] wg kosztów podanych w zleceniu MZ oraz ok. 26 tys. PLN wg kosztów z Obwieszczenia MZ na dzień 27.06.2019 r. Koszty rocznej terapii zależnie od źródła danych kosztowych wynoszą natomiast odpowiednio ok. 76 tys. PLN, [REDACTED] i 105 tys. PLN.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 28.06.2019 r., znak PLD.46434.2526.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 08.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tarceva (erlotynib), tabletki á 150 mg

we wskazaniu: gruczolakorak płuca (EGFR dodatni) (ICD-10: C34.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Produkt leczniczy Tarceva jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” i jest dostępny dla pacjentów m.in. z rakiem gruczołowym płuc w stopniu zaawansowania III (zaawansowanie miejscowe z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub IV (uogólnienie) i z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR (ang. epidermal growth factor receptor). Erotynib w ramach ww. programu można zastosować:

- w ramach I linii u pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu oraz
- w ramach II linii u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu.

Ze względu na powyższe Agencja pismem z dnia 15.07.2019 r., znak OT.422.55.2019.AKP.2 zwróciła się z prośbą do Ministra Zdrowia o doprecyzowanie wskazania mającego być przedmiotem oceny. W odpowiedzi, nadesłanej pismem znak PLD.46434.2526.2019.3.AB (data wpływu do AOTMiT 18.07.2019 r.) wnioskowane wskazanie zostało ograniczone do III i kolejnych linii leczenia gruczolakoraka płuca (EGFR dodatni) (ICD-10: C34.8) w populacji pacjentów dorosłych.

Ponadto w załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano przebieg leczenia pacjenta, który wyglądał następująco:

- 2014 r. – leczenie operacyjne (usunięcie płata górnego);
- 2015 r. – wznowa choroby – rozsiew drobnoguzkowy do płuc EGFR dodatni, leczenie erlotynibem i uzyskanie częściowej remisji;
- 2016 r. – zawieszenie terapii erlotynibem ze względu na leczenie operacyjne raka nerki, progresja choroby.

Zastosowano: karbolatynę z gemcytabiną – stabilizacja; niwolumab – progresja; docetaksel – bez poprawy; karbolatynę z pemetrekselem – bez efektu; leczenie objawowe, erlotynib – znaczna poprawa, częściowa remisja.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34.8 - Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca)

Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miększu płucnego (pęcherzyków płucnych). Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wśród 4 podstawowych typów histologicznych pierwotnych raków płuca rak gruczolowy występuje najczęściej. Diagnozuje się go u 45% pacjentów z pierwotnym rakiem płuca, a w ostatnim okresie obserwuje się wzrost częstości rozpoznań.

Typy histologiczne pierwotnych raków płuca:

1. Niedrobnokomórkowe raki płuca, NDRP – ok. 80-85% wszystkich raków płuca, mało podatne na chemioterapię:
 - a. gruczolakorak – najczęściej w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc). W mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
 - b. płaskonabłonkowy – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywętkowo);
 - c. rak wielkokomórkowy – różna lokalizacja.
2. Drobnokomórkowy rak płuca, DRP – ok. 15% raków płuca.
3. Rzadkie nowotwory płuc (<5%): rak gruczolowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczolowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego.

Źródło: AOTMiT AWA OT.4331.7.2019, PTOK 2019

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Diagnozowany jest u 13% pacjentów z rozpoznaniem nowotworem. Jest również najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn. Ponadto rak płuca w skali globalnej stanowi najczęstszą nowotworową przyczynę zgonów (18% wszystkich zgonów z powodu nowotworu).

W Polsce rak płuca stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

Tabela 1. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	15 705	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681
Kobiety	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322
Ogółem	20 315	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003

Tabela 2. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827
Kobiety	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349
Ogółem	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących, kobiet, osób pochodzenia azjatyckiego oraz u chorych na raka gruczołowego. Najczęściej diagnozowaną mutacją genu EGFR u chorych na NDRP jest delecja w eksonie 19 (45–50% wszystkich mutacji) oraz substytucja L858R w eksonie 21 (40–45% wszystkich mutacji). Około 10–15% stanowią rzadkie mutacje w genie EGFR, w tym przede wszystkim insercje w eksonie 20 (ok. 40% rzadkich mutacji), substytucje G719X i E709X w eksonie 18 (ok. 30% rzadkich mutacji), substytucja T790M w eksonie 20. U nielicznych chorych (ale aż u 50–70% chorych z rzadkimi mutacjami) dwie różne mutacje w genie EGFR mogą współistnieć ze sobą.

Źródło: AOTMiT AWA OT.4331.7.2019

Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że biernie palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

Źródło: AOTMiT AWA OT.4331.7.2019

Obraz kliniczny

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo.

1. Objawy ogólnoustrojowe: postępujący ubytek masy ciała i osłabienie, występują późno.
2. Objawy związane z miejscowym wzrostem to m.in.: kaszel – najczęstszy objaw (u palaczy tytoniu często zmiana charakteru kaszlu), duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie. W zaawansowanych stadiach choroby występują objawy przedmiotowe zmian w płucach: zespół żyły głównej górnej, objawy płynu w jamie opłucnej, niedodmy lub zapalenia płuc.
3. Objawy związane z przerzutami: powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból (lub bolesność uciskowa) kości, rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe; w razie przerzutów w OUN – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczką.
4. Zespoły paranowotworowe, w tym m.in.:
 - endokrynologiczne – zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, zespół rakowiaka i inne;
 - nerwowo-mięśniowe – neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku i inne;
 - skórne – rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa;
 - kostne – osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate.

W opinii prof. Krzakowskiego do najbardziej dotkliwych objawów i konsekwencji raka gruczołowego płuc należą: duszność, kaszel, brak łaknienia i wyniszczenie oraz obniżenie stanu sprawności ogólnej.

Źródło: AOTMiT AWA OT.4331.7.2019, opinia ekspercka

Rozpoznanie

Badania pomocnicze w przypadku podejrzenia raka płuca:

- badania obrazowe: RTG klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej, pozytonowa tomografia emisyjna, rezonans magnetyczny,
- badania cytologiczne,
- bronchofiberoskopia,
- inne metody: biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub badanie histologiczne obwodowych węzłów chłonnych z podejrzeniem przerzutu (nadobojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych), wzniernikowanie śródpiersia (mediastinoskopia), wideotorakoskopia. Jeśli ww. wymienione metody nie pozwalają ustalić rozpoznania, zwykle niezbędna jest torakotomia.

Diagnostyka raka płuca powinna prowadzić do ustalenia typu i podtypu histologicznego oraz stopnia złośliwości. Ponadto należy określić stan węzłów chłonnych, naczyń krwionośnych i chłonnych oraz stopień zaawansowania nowotworu. Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca należy uzupełnić wynikami badań immunohistochemicznych, a w przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca dodatkowo badaniami genetycznymi (stan genów EGFR i ALK) w celu wykrycia zaburzeń określających rodzaj leczenia układowego.

Źródło: AOTMiT AWA OT.4331.7.2019, PTOK 2019

Leczenie

Leczenie chorych z rakiem płuca odbywa się poprzez stosowanie zabiegów chirurgicznych, chemioterapii, radioterapii, brachyterapii, terapii celowanych i leczenia paliatywnego. Wybór metody leczenia jest uzależniony od rozpoznania komórkowego typu nowotworu płuca. Raki niedrobnokomórkowe (NDRP) są odporne na chemioterapię, ale nadają się do leczenia operacyjnego oraz radioterapii.

Pozostałe czynniki decydujące o wyborze metody leczenia to stopień zaawansowania nowotworu, występowanie przerzutów, wiek, płeć, stan sprawności pacjenta oraz uwarunkowania genetyczne nowotworu.

Terapia celowana

Terapia celowana polega na zastosowaniu leku, który bezpośrednio oddziałuje na element komórki nowotworowej, który jest charakterystyczny na poziomie molekularnym, na przykład wskutek wystąpienia mutacji. Przykładowo, delecje w eksonie 19 oraz substytucje w eksonie 21 sprawiają, że komórki nowotworowe są podatne na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, takich jak erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Mutacje w genie EGFR występują u około 10% chorych, w szczególności u osób niepalących z gruczołowym rakiem płuca.

W ramach leczenia ukierunkowanego molekularnie wyróżnia się:

- inhibitory EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (u chorych z mutacją genu EGFR);
- przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, cetuksymab, ramucyrumab, niwolumab, pembrolizumab, necytumumab;
- inhibitory EML4-ALK – kryzotynib, cerytynib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Źródło: AOTMiT AWA OT.4331.7.2019

Rokowanie

U chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca współczynnik 5-letnich przeżyć wynosi ok. 10%. Natomiast odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego wynosi ok. 40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych).

W opinii prof. Krzakowskiego u pacjentów z gruczolakorakiem płuc czas przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 3 miesiące, a przeżycia całkowitego wynosi ok. 6 miesięcy.

Źródło: AOTMiT AWA OT.4331.7.2019, opinia ekspercka

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tarceva, 150 mg, 30 tabletek powlekanych*
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XE03 Leki przeciwnowotworowe inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE03
Substancja czynna	Erlotynib
Wnioskowane wskazanie	III i kolejna linia leczenia gruczolakoraka płuca (EGFR dodatni) (ICD-10: C34.8) w populacji pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Dawkowanie	Zalecana dawka dobową produktu Tarceva wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotyn b silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nieklinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci. Mutacje EGFR mogą prowadzić do istotnej aktywacji antyapoptotycznych oraz proliferacyjnych szlaków sygnałowych. Znacząca skuteczność erlotynibu w blokowaniu przekaźnictwa sygnału poprzez ścieżkę związaną z EGFR w komórkach wykazujących mutację EGFR jest przypisywana ściśtemu wiązaniu się erlotynibu z miejscem wiążącym ATP w zmutowanej domenie kinazowej receptora EGFR. W wyniku blokowania przekaźnictwa zstępującego zostaje zatrzymana proliferacja komórek oraz indukowana śmierć komórki poprzez wewnętrzną ścieżkę apoptozy. W modelach mysich z wymuszoną ekspresją receptora EGFR wykazującego aktywującą mutację, obserwuje się regresję guza.

* w zleceniu MZ nie doprecyzowano wielkości opakowania, jednak dopuszczone do obrotu są wyłącznie opakowania zawierające 30 tabl. Źródło: ChPL Tarceva, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19 września 2005, EMA Data przedłużenia pozwolenia: 2 lipca 2010
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt Tarceva jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR. Produkt Tarceva jest także wskazany w terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu. Produkt Tarceva jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Tarceva u pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR jest wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie. Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). <u>Rak trzustki</u> Produkt Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami. Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną.

Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Konieczność przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Zródło: ChPL Tarceva

Komentarz analityków:

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. produkt leczniczy Tarceva jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Lek Tarceva jest dostępny w ramach pierwszej (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub drugiej (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) linii leczenia zaawansowanego NDRP z potwierdzoną mutacją w genie EGFR, w tym raka gruczołowego. Według zapisów programu, stosowanie inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (w tym erlotynibu) w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Kryteria wyłączenia z programu uwzględniają:

- wystąpienie progresji,
- pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji,
- wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub ciężkich/poważnych działań niepożądanych,
- obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG,
- przerwanie stosowania inhibitorów EGFR dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia,
- pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.

Pełna treść programu lekowego B.6 znajduje się w aneksie 11.4.

Wnioskowane wskazanie dotyczy III i kolejnych linii leczenia gruczolakoraka płuca EGFR dodatniego, tym samym populacja docelowa nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego. Wskazania rejestracyjne nie ograniczają stosowania erlotynibu do ściśle określonych linii leczenia, poza linią pierwszą. Lek Tarceva jest zarejestrowany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP, z aktywującymi mutacjami EGFR oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Ponadto wskazania rejestracyjne nie ograniczają możliwości zastosowania erlotynibu po wcześniejszej terapii inhibitorami tyrozynowymi kinazy EGFR.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano opinię od 1 eksperta klinicznego. Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspert w przesłanej opinii odniósł się do istotności wnioskowanej technologii medycznych wskazując, że w omawianym wskazaniu nie jest to lek ratujący życie lub prowadzący do poprawy jakości życia, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert
	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-
Uzasadnienie	Żadne z wymienionych

Prof. Krzakowski wskazał, że erlotynib – przy założeniu prowadzenia prawidłowej diagnostyki – nie powinien być stosowany w trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca z obecnością mutacji aktywujących w genie EGFR. Ponadto w ocenie eksperta wartość erlotynibu i innych inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR w ramach trzeciej linii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących geny EGFR nie została udowodniona w sposób przekonujący – wyniki uzyskiwane w badaniach prowadzonych przed około dekadą wskazują na możliwość wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o około 2 miesiące.

Poniżej przedstawiono odpowiedzi prof. Krzakowskiego na temat stanu przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz na temat następstw choroby.

Tabela 6. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan	Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	X
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		X
	Jakieś problemy z samoopieką	X	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		X
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X	

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Prof. Krzakowski jako najbardziej dotkliwe konsekwencje zaawansowanego gruczolakoraka płuc wskazuje: duszność, kaszel, brak łaknienia i wyniszczenie, obniżenie stanu sprawności. Ponadto zaznaczone przez eksperta w tabeli powyżej skutki następstw choroby są konsekwencją zaawansowanego nowotworu.

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis badań włączonych do przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.07.2019 r. (wyszukiwanie względem III i kolejnych linii leczenia NDRP) oraz dnia 23.07.2019 r. (wyszukiwanie względem stosowania erlotynibu po wcześniejszej terapii tym lekiem). Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1. W strategii wyszukiwania przyjęto nieco szersze wskazanie niż wnioskowane, tj. niedrobnokomórkowy rak płuca, NDRP (gruczolakorak płuca jest najczęściej występującym typem NDRP), natomiast na etapie selekcji abstraktów poszukiwano dowodów naukowych dotyczących gruczolakoraka płuca z mutacją EGFR.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Wyszukiwanie z dnia 16.07.2019 r. – zgodne z ogólnym wskazaniem ze zlecenia MZ

Populacja: dorośli pacjenci z gruczolakorakiem płuc z mutacją EGFR.

Interwencja: erlotynib (Tarceva) podawany zgodnie z zapisami ChPL - stosowany w III i dalszych liniach leczenia.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erlotynibu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim; pełne teksty publikacji; badania, w których znaczny odsetek pacjentów stanowiły osoby z gruczolakorakiem płuc z mutacją EGFR (nie predefiniowano wielkości odsetka).

Wyszukiwanie z dnia 23.07.2019 r. – specyficzne względem populacji, która została doprecyzowana w załączniku do zlecenia MZ

Populacja: dorośli pacjenci z gruczolakorakiem płuc z mutacją EGFR.

Interwencja: erlotynib (Tarceva) podawany zgodnie z zapisami ChPL – zastosowanie powtórnie u pacjentów, u których lek Tarceva był podawany we wcześniejszej linii leczenia.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erlotynibu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim; pełne teksty publikacji; badania, w których znaczny odsetek pacjentów stanowiły osoby z gruczolakorakiem płuc z mutacją EGFR (nie predefiniowano wielkości odsetka).

6.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz medycznych nie odnaleziono dowodów naukowych, w których populacja ściśle odpowiadałaby populacji ocenianej, tj. w których populację stanowiliby wyłącznie pacjenci z gruczolakorakiem płuca EGFR+ leczeni erlotynibem w III lub dalszych liniach leczenia. W związku z tym w niniejszym opracowaniu zdecydowano się przedstawić dowody naukowe, w których większość badanych stanowili pacjenci najbardziej odpowiadający wnioskowanej populacji.

Do analizy skuteczności klinicznej włączono badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tarceva Shepherd 2005, natomiast do analizy skuteczności praktycznej włączono badania obserwacyjne Kaburagi 2013 i Aoki 2012. Ponadto w celu przedstawienia wyników badań, w których stosowano erlotynib u pacjentów wcześniej leczonych tym lekiem, do opracowania włączono badanie wtórne Song 2014.

Poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych badań.

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Shepherd 2005* <u>Źródło finansowania:</u> grant z OSI Pharmaceuticals dla National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group	Randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <u>Interwencja:</u> Erlotynib w dawce 150 mg dziennie <u>Komparator:</u> placebo <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 14 miesięcy + 6-miesięczny okres follow-up	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, wynik w skali ECOG od 0 do 3, histopatologicznie potwierdzony NDRP, wcześniejsza terapia jednym lub dwoma skojarzonymi schematami chemioterapii (pacjenci powyżej 70 r.ż. mogli stosować jedną lub dwie monoterapie), brak kwalifikacji do kolejnej chemioterapii. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> przebyty rak piersi lub czerniak, inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry) w ciągu ostatnich 5 lat, przerzuty do mózgu, klinicznie istotna choroba serca w ciągu ostatniego roku. Pacjentów kwalifikowano do badania co najmniej 21 dni po zakończeniu chemioterapii. <u>Charakterystyka pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów – grupa erlotynibu: 488, grupa placebo: 243, wiek, mediana – grupa erlotynibu: 62 lata (zakres 34-87); grupa placebo: 59 lat (zakres 32-89) podtyp patologiczny: <ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak – grupa erlotynibu: 50,4%, grupa placebo: 49,0%, rak płaskonabłonkowy – grupa erlotynibu: 29,5%, grupa placebo: 32,1%, inne – grupa erlotynibu: 20,1%, grupa placebo: 18,9%, wcześniejsza chemioterapia, 2 wcześniejsze schematy lub więcej – grupa erlotynibu: 49,4%, grupa placebo: 49,8%, ekspresja białka EGFR: <ul style="list-style-type: none"> pozytywna – grupa erlotynibu: 24,0%, grupa placebo: 27,6%, negatywna – grupa erlotynibu: 19,1%, grupa placebo: 19,8%, nieznana – grupa erlotynibu: 56,9%, grupa placebo: 52,6%. Wszyscy pacjenci mieli stopień zaawansowania nowotworu IIIB lub IV.	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, ang. overall response rate), odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR) odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR) czas trwania odpowiedzi na leczenie, toksyczność terapii, jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13. Odpowiedź na leczenie przeprowadzono zgodnie z kryteriami RECIST. Do oceny odpowiedzi na leczenie kwalifikowano pacjentów z co najmniej jedną mierzalną zmianą, ale mierzalna zmiana nie była wymagana przy kwalifikacji pacjenta do badania.
Kaburagi 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne <u>Interwencja:</u> erlotynib (brak szczegółowych wymogów dotyczących dawkowania)	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci leczeni erlotynibem z powodu NDRP <u>Charakterystyka pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów: 307, wiek (mediana): 67 (32; 91), typ histologiczny nowotworu: gruczolakorak: 233 (76%), rak 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR) odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR) stabilna choroba (ang. stable disease, SD),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																																																												
	<p><u>Okres objęty analizą danych</u>: 3 lata (12.2007-12.2010)</p> <p><u>Miejsce prowadzenia badania</u>: 14 ośrodków w Ibaraki w Japonii</p>	<p>plaskonabłonkowy: 42 (14%), inny typ: 32 (10%),</p> <ul style="list-style-type: none"> stopień zaawansowania choroby nowotworowej: I-III A: 23 (7,5%), IIIB: 43 (14,0%), IV: 177 (57,7%), wznowa pooperacyjna: 64 (20,8%), stan sprawności: 0: 82 (26,7%), 1: 125 (40,7%), 2: 63 (20,5%), 3: 30 (9,8%), 4: 7 (2,3%), status mutacji EGFR: pozytywna: 55 (17,9%), negatywna: 85 (27,7%), nieznaczona: 167 (54,4%), miejsce przerzutów: płuco: 121 (39,4%), wątroba: 48 (15,6%), węzły chłonne: 124 (40,4%), kości: 105 (34,2%), nadnercze: 6 (2,0), inne: 79 (25,7%), linia leczenia: pierwsza: 20 (6,5%), druga: 71 (23,1%), trzecia: 76 (24,8%), czwarta i kolejne: 140 (45,6%). 	<ul style="list-style-type: none"> progresja choroby (ang. progressive disease, PD) <p>Odpowiedź na leczenie oceniono wg kryteriów RECIST v.1.1.</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie (ang. survival), czas do niepowodzenia (ang. time to failure, TTF). 																																																												
<p>Aoki 2012</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak danych</p>	<p>Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne</p> <p><u>Interwencja</u>: erlotynib (brak szczegółowych wymogów dotyczących dawkowania)</p> <p><u>Okres objęty analizą danych</u>: 15 miesięcy (12.2007-03.2009)</p> <p>Mediana okresu obserwacji pacjentów wyniosła 174 dni (zakres: 9-610 dni)</p> <p><u>Miejsce prowadzenia badania</u>: 3 ośrodki w Japonii</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <p>Pacjenci leczeni erlotynibem w II, III lub IV linii leczenia z powodu NDRP</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów: 67 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>ogółem N=67</th> <th>III linia N=21</th> <th>IV linia N=31</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Wiek pacjentów</td> </tr> <tr> <td>< 70</td> <td>79%</td> <td>81%</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>≥ 70</td> <td>21%</td> <td>19%</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Typ NDRP</td> </tr> <tr> <td>gruczolakorak</td> <td>87%</td> <td>90%</td> <td>87%</td> </tr> <tr> <td>inny</td> <td>13%</td> <td>10%</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Stan sprawności w skali ECOG</td> </tr> <tr> <td>0-1</td> <td>64%</td> <td>62%</td> <td>71%</td> </tr> <tr> <td>≥2</td> <td>6%</td> <td>38%</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Stopień zaawansowania choroby</td> </tr> <tr> <td>IIIA lub B</td> <td>24%</td> <td>14%</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>76%</td> <td>86%</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Wcześniejsza terapia</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie gefitynibem</td> <td>36%</td> <td>29%</td> <td>52%</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	ogółem N=67	III linia N=21	IV linia N=31	Wiek pacjentów				< 70	79%	81%	84%	≥ 70	21%	19%	16%	Typ NDRP				gruczolakorak	87%	90%	87%	inny	13%	10%	13%	Stan sprawności w skali ECOG				0-1	64%	62%	71%	≥2	6%	38%	29%	Stopień zaawansowania choroby				IIIA lub B	24%	14%	19%	IV	76%	86%	81%	Wcześniejsza terapia				Wcześniejsze leczenie gefitynibem	36%	29%	52%	<p><u>Pierwszorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) w zależności od linii leczenia i momentu rozpoczęcia terapii erlotynibem <p><u>Drugorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS); odsetek odpowiedzi (ang. response rate, RR); wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR) zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs).
Parametr	ogółem N=67	III linia N=21	IV linia N=31																																																												
Wiek pacjentów																																																															
< 70	79%	81%	84%																																																												
≥ 70	21%	19%	16%																																																												
Typ NDRP																																																															
gruczolakorak	87%	90%	87%																																																												
inny	13%	10%	13%																																																												
Stan sprawności w skali ECOG																																																															
0-1	64%	62%	71%																																																												
≥2	6%	38%	29%																																																												
Stopień zaawansowania choroby																																																															
IIIA lub B	24%	14%	19%																																																												
IV	76%	86%	81%																																																												
Wcześniejsza terapia																																																															
Wcześniejsze leczenie gefitynibem	36%	29%	52%																																																												

*wyniki badania uzupełniano na podstawie EMA Tarceva EPAR 2005

Tabela 8. Charakterystyka badania wtórnego Song 2014

Źródło	Metodyka	Wyniki wyszukiwania i charakterystyka badań
<p>Song 2014</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak danych</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak danych</p>	<p>Metodyka: przegląd systematyczny literatury.</p> <p>Cel opracowania: zestawienie raportów dotyczących strategii leczenia, zwłaszcza w zakresie powracania na terapię po przerwie w leczeniu lub zmiany terapii na gefitynib lub erlotynib w przypadku nabytej oporności na leki z grupy inhibitorów EGFR-TKI.</p>	<p>Włączone badania dotyczące ponownego zastosowania gefitynibu lub erlotynibu po przerwie w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 11 badań dla gefitynibu: 3 badania prospektywne, 3 badania retrospektywne, 5 opisów przypadków; 3 badania dla erlotynibu: 2 badania retrospektywne, 1 opis przypadku <p>Populacja we włączonych badaniach:</p> <p>Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których udokumentowano progresję choroby po leczeniu gefitynibem lub erlotynibem (pacjenci włączeni do badania odpowiadali na wcześniejsze leczenie innym inhibitorem kinazy tyrozynowej)</p> <p>Analizowane punkty końcowe:</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki wyszukiwania i charakterystyka badań																								
	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Google Scholar.</p> <p>Okres czasu, z którego wyszukiwano publikacje: 01.2004-06.2013.</p> <p>Kryteria włączenia badań: Nie ograniczono wyszukiwania do typu publikacji lub czasopisma. Kwalifikowano wyłącznie publikacje w języku angielskim.</p> <p>Poszukiwano raportów, które jasno opisywały następujące po sobie terapie stosowane u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których stwierdzono progresję choroby po leczeniu gefinitybem lub erlotynibem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR) odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR) stabilizacja choroby (ang. stable disease, SD), czas do progresji (ang. Time-to-Progression, TTP) <p><u>Charakterystyka populacji w badaniach, w których ponownie podano erlotynib po przerwie „drug holiday”:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>N</th> <th>Typ badania</th> <th>Stopień sprawności ECOG (0-1/2-4)</th> <th>Typ histologiczny (AC/SQC/inne)</th> <th>Mutacja EGFR (+/-/nieznana)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Faehling 2013</td> <td>25</td> <td>retrosp.</td> <td>22/3</td> <td>23/1/1</td> <td>9/6/10</td> </tr> <tr> <td>Becker 2011</td> <td>14a</td> <td>retrosp.</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>12/0/2/</td> </tr> <tr> <td>Guo 2011</td> <td>1</td> <td>opis przypadku</td> <td>-</td> <td>1/0/0</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Skróty: AC – gruczolakorak (ang. adenocarcinoma), SQC – rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma)</p> <p>a – jeden pacjent był leczony sorefenibem jako pierwszym lekiem TKI EGFR, inny pacjent był leczony gefitynibem jako pierwszym lekiem TKI EGFR, 3 pacjentów otrzymało erlotyn b z cetyksymabem w ramach drugiej terapii TKI EGFR.</p>	Badanie	N	Typ badania	Stopień sprawności ECOG (0-1/2-4)	Typ histologiczny (AC/SQC/inne)	Mutacja EGFR (+/-/nieznana)	Faehling 2013	25	retrosp.	22/3	23/1/1	9/6/10	Becker 2011	14a	retrosp.	-	-	12/0/2/	Guo 2011	1	opis przypadku	-	1/0/0	-
Badanie	N	Typ badania	Stopień sprawności ECOG (0-1/2-4)	Typ histologiczny (AC/SQC/inne)	Mutacja EGFR (+/-/nieznana)																					
Faehling 2013	25	retrosp.	22/3	23/1/1	9/6/10																					
Becker 2011	14a	retrosp.	-	-	12/0/2/																					
Guo 2011	1	opis przypadku	-	1/0/0	-																					

Skróty: TKI-EGFR – inhibitor kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)

6.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analicy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań w pełni odpowiadających przyjętej populacji (pacjenci z gruczolakorakiem płuc ponownie leczeni erlotynibem w III lub kolejnej linii, z rozpoznaną mutacją EGFR). Z tego względu do AKL kwalifikowano badania przeprowadzone w szerszej populacji;
- przedmiot zlecenia dotyczy pacjentów z gruczolakorakiem płuc, tymczasem w odnalezionych publikacjach populacja uwzględniła pacjentów z NDRP o różnych podtypach, jednakże co najmniej połowę stanowili pacjenci z gruczolakorakiem płuc – w badaniu Shepherd 2005 ok. 50% grupy badanej, w badaniu Kaburagi 2013 ok. 76% grupy badanej, w badaniu Aoki 2012 87% całkowitej populacji (90% pacjentów leczonych erlotynibem w III linii oraz 87% chorych leczonych w IV linii);
- status mutacji EGFR u większości pacjentów w zakwalifikowanych badaniach był nieznany. Zarówno w badaniu Shepherd 2005 oraz w badaniu Kaburagi 2013 status mutacji EGFR nie był potwierdzony u ponad 50% pacjentów. Autorzy retrospektywnego badania Aoki 2012 nie przedstawili statystyk dotyczących częstości występowania mutacji EGFR w populacji objętej badaniem. Jednakże w badaniu Shepherd 2005 oraz badaniu Kaburagi 2013 przedstawiono wyniki skuteczności w podgrupach wyszczególnionych ze względu na status mutacji EGFR;
- chorzy włączeni do przedstawionych badań byli leczeni erlotynibem również we wcześniejszych niż objęta niniejszym wnioskiem, III linia leczenia. W badaniu Shepherd 2005 połowa pacjentów stosowała erlotynib w co najmniej III linii leczenia, natomiast w badaniu Kaburagi 2013 erlotynib w co najmniej III linii leczenia stosowało 70,6% pacjentów, a w badaniu Aoki 2012 77,6% pacjentów;
- wyłącznie jedno odnalezione badanie było badaniem kontrolowanym. W badaniu Shepherd 2005 erlotynib stosowano w co najmniej II linii leczenia NDRP w porównaniu z placebo. Natomiast badania Kaburagi 2013 oraz Aoki 2012 były badaniami retrospektywnymi, oceniającymi wyłącznie efektywność erlotynibu na podstawie rejestrów medycznych.

Jakość badania Shepherd 2005 analicy Agencji ocenili za pomocą narzędzia do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Jedynie ryzyko w domenie „selektywne

raportowanie” uznano za wysokie ze względu na brak prezentacji w publikacji wyników dotyczących oceny jakości życia choć stanowiło to przedmiot badania.

Tabela 8. Ocena błędów systematycznych wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędów						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie	Inny
Shepherd 2005*	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	nieznane

*informacje uzupełniono na podstawie EMA Tarceva EPAR 2005

Jakość badań Kaburagi 2013 oraz Aoki 2012 – analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE do oceny jakości badań jednoramiennych. Oba włącznie badania charakteryzowały się wysoką jakością. Jednakże oba badania były prowadzone w sposób retrospektywny, brakowało informacji czy pacjenci byli włączani do badania kolejno.

Tabela 9. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Kaburagi 2013	Aoki 2012
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8	6/8

Jakość badania wtórnego Song 2014 ocenioną za pomocą skali AMSTAR uznano za umiarkowaną. Selekcja publikacji na poziomie abstraktu została wykonana przez tylko jednego autora. Brakuje informacji na temat oceny ryzyka błędów systematycznych włączonych badań, kwestia ta została pominięta również podczas dyskusji wyników. Autorzy nie odnoszą się do kwestii heterogeniczności badań włączonych do przeglądu. Pominięto również kwestię finansowania przeprowadzonego przeglądu oraz konfliktu interesów autorów.

6.2. Wyniki

6.2.1. Analiza skuteczności

Analiza skuteczności stosowania erlotynibu wśród pacjentów z gruczolakorakiem płuca z mutacją EGFR+ w III i kolejnych liniach leczenia była niemożliwa do przeprowadzenia z uwagi na brak badań odpowiadających dokładnie przyjętej populacji. Analitycy Agencji przedstawili wyniki badań dla podgrup pacjentów o charakterystyce zbliżonej do ocenianej.

6.2.1.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną zastosowania erlotynibu przedstawiono na podstawie wyników badania rejestracyjnego Shepherd 2005, w którym uczestniczyli pacjenci z NDRP leczeni wcześniej co najmniej jedną linią

chemioterapii. Odpowiedź na leczenie w ww. badaniu oceniono przy użyciu kryteriów RECIST przedstawionych w aneksie 11.3.

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

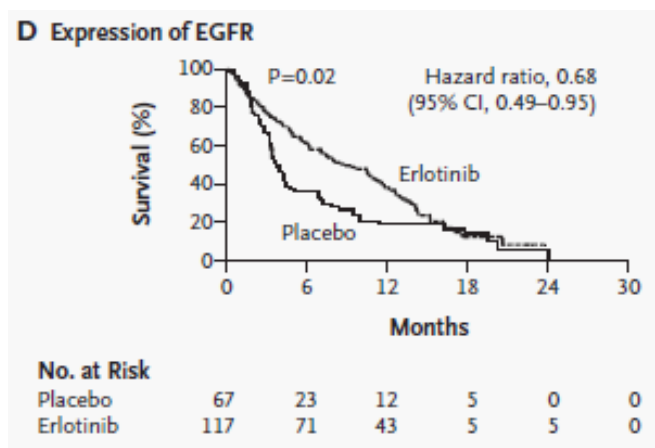
Analiza wyników metodą Kaplana–Meiera dla całej populacji z badania Shepherd 2005 wskazała na istotną statystycznie (IS) przewagę erlotynibu w poprawie przeżycia całkowitego względem placebo. Mediana przeżycia całkowitego w grupie erlotynibu wyniosła 6,7 miesiąca, a w grupie placebo 4,7 miesiąca (HR=0,7; 95%CI: 0,6; 0,9). Współczynnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach wyniósł 31,2% w grupie erlotynibu i 21,5% w grupie placebo. Analiza w podgrupie pacjentów z gruczolakorakiem oraz podgrupie pacjentów z nowotworem EGFR dodatnim również wskazała na istotną statystycznie przewagę erlotynibu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie poniżej. Analiza pojedynczych zmiennych na wynik HR wykazała, że czynnikiem wpływającym na poprawę przeżycia całkowitego jest gruczolakorak płuc w porównaniu do innych typów patologicznych NDRP.

W publikacji podano również wynik dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami chemioterapii, jednak ze względu na niespójność wyniku i problemy z jego interpretacją odstąpiono od zaprezentowania wyniku w raporcie.

Tabela 10. Analiza przeżycia całkowitego dla zastosowania erlotynibu w porównaniu z placebo na podstawie wyników badania Shepherd 2005

Podgrupa	N	HR (95%CI) erlotynib vs placebo wartość p
Populacja całkowita	Grupa erlotyn bu: 488 Grupa placebo: 243	0,7 (0,6; 0,9) p<0,001
Podgrupa z gruczolakorakiem płuc	365 (grupa erlotyn bu + grupa placebo)	0,7 (0,6; 0,9) p=0,008
Podgrupa z nowotworem EGFR dodatnim	184 (grupa erlotyn bu + grupa placebo)	0,7 (0,5 ;0,9) p=0,02

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentów z NDRP EGFR dodatnim w badaniu Shepherd 2005 (wykres zaprezentowany w publikacji Tsao 2005)



Jakość życia

Jakość życia w badaniu Shepherd 2005 oceniono w całej badanej populacji. Erlotynib statystycznie wydłużył czas do wystąpienia pogorszenia kaszlu, duszności i bólu w porównaniu z placebo. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena jakości życia dla zastosowania erlotynibu w porównaniu z placebo na podstawie wyników badania Shepherd 2005 (źródło: EMA Tarceva EPAR 2005)

Punkty z kwestionariuszy jakości życia EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13	Erlotynib N=488	Placebo N=243	skorygowana wartość p
Czas do pogorszenia kaszlu, mediana (95%CI)	28,1 tyg. (16,1; 40,0)	15,7 tyg. (9,3; 24,3)	0,041
Czas do pogorszenia duszności, mediana (95%CI)	20,4 tyg. (16,3 - 28,3)	12,1 tyg.(9,3; 20,9)	0,031
Czas do pogorszenia bólu, mediana (95%CI)	12,1 tyg. (10,1; 14,1)	8,1 tyg. 7,7; 12,3)	0,040

Pozostałe punkty końcowePrzeżycie bez progresji choroby

Analiza wyników całej populacji z badania Shepherd 2005 wskazała na istotną statystycznie (IS) przewagę erlotynibu w poprawie przeżycia bez progresji choroby względem placebo (HR=0,61; 95%CI: 0,51; 0,74; p<0,001). Mediana przeżycia bez progresji choroby w grupie erlotynibu wyniosła 2,2 miesiąca, a w grupie placebo 1,8 miesiąca. Współczynnik przeżycia bez progresji choroby po 6 miesiącach wyniósł 24,5% w grupie erlotynibu i 9,3% w grupie placebo.

Odpowiedź na leczenie

W grupie erlotynibu 0,7% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a 8,2% pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie (mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,9 miesiąca) W grupie placebo <1% pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Różnica między grupami była istotna statystycznie (p<0,001).

Odpowiedź na leczenie była statystycznie istotnie większa w podgrupie pacjentów z gruczolakorakiem płuc względem pacjentów z innymi podtypami NDRP. W podgrupie pacjentów z dodatnim EGFR odnotowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (11,3%), względem pacjentów z wynikiem ujemnym (3,8%), bądź statusem nieznanym (9,5%), ale wynik nie uzyskał istotności statystycznej. Natomiast liczba wcześniejszych linii leczenia nie wpłynęła na częstość odnotowywania odpowiedzi na leczenie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie w poszczególnych podgrupach na podstawie wyników badania Shepherd 2005

Podgrupa	n (liczba CR + PR)	N	%	wartość p
erlotynib	38	427	8,9	<0,001
placebo	2	211	<1	
gruczolakorak płuc	29	209	13,9	<0,001
inne typy nowotworów	9	218	4,1	
1 wcześniejszy schemat chemioterapii	19	214	8,9	1,00
2 lub 3 wcześniejsze schematy chemioterapii	19	213	8,9	
EGFR dodatni	12	106	11,3	0,10
EGFR ujemny	3	80	3,8	
Status EGFR nieznan	23	241	9,5	

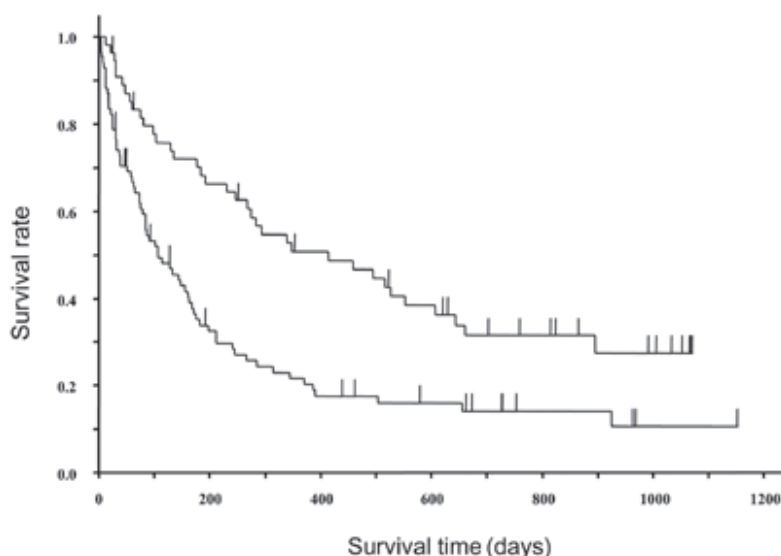
Skróty: CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, EGFR - receptory nabłonkowego czynnika wzrostu

W badaniu Shepherd 2005 stabilną chorobę odnotowano u 35,1% pacjentów w grupie erlotynibu i 26,5% pacjentów w grupie placebo. Odsetek kontroli choroby (CR+PR+SD) wyniósł 44,% w grupie erlotynibu i 27,5% w grupie placebo, wynik uzyskał istotność statystyczną (p=0,004).

6.2.1.2. Skuteczność praktyczna**Istotne klinicznie punkty końcowe**Przeżycie całkowite

W badaniu Kaburagi 2013 w grupie pacjentów z mutacją EGFR+ mediana przeżycia wynosiła 13,8 miesiąca (95%CI: 247; 607 dni) i była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie pacjentów bez mutacji EGFR (mediana 3,5 miesiąca; 95%CI: 75; 163 dni). Na rysunku poniżej przedstawiono krzywe przeżycia pacjentów z NDRP w zależności od statusu mutacji EGFR.

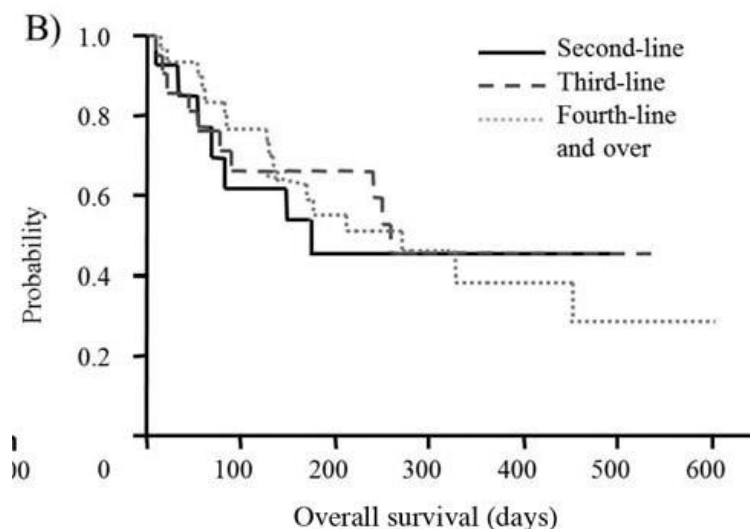
Rysunek 2. Krzywe przeżycia w grupie pacjentów z mutacją EGFR+ (N=55, wyższa linia) oraz w grupie pacjentów bez mutacji EGFR (N= 85, dolna linia) w badaniu Kaburagi 2013



W badaniu Aoki 2012 mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) u pacjentów leczonych erlotynibem w ramach terapii III linii wyniosła 260 dni (95%CI: 78; nie osiągnięto), a w ramach terapii IV linii wyniosła 270 dni (95%CI: 130; nie osiągnięto). Linia terapii, w której zastosowano erlotynib nie miała istotnego statystycznie wpływu na przeżycie całkowite pacjentów, co przedstawiono na rysunku poniżej.

W powyższym badaniu współczynnik przeżycia całkowitego po 6, 12 i 18 miesiącach w podgrupie pacjentów leczonych erlotynibem w III linii wyniósł odpowiednio 66%, 45% i 45%, a w podgrupie pacjentów leczonych erlotynibem w IV linii wyniósł odpowiednio 55%, 39% i 29%.

Rysunek 3. Krzywe przeżycia całkowitego w zależności od linii leczenia erlotynibem w badaniu Aoki 2012



Jakość życia

W żadnym z odnalezionych badań nie oceniano jakości życia pacjentów.

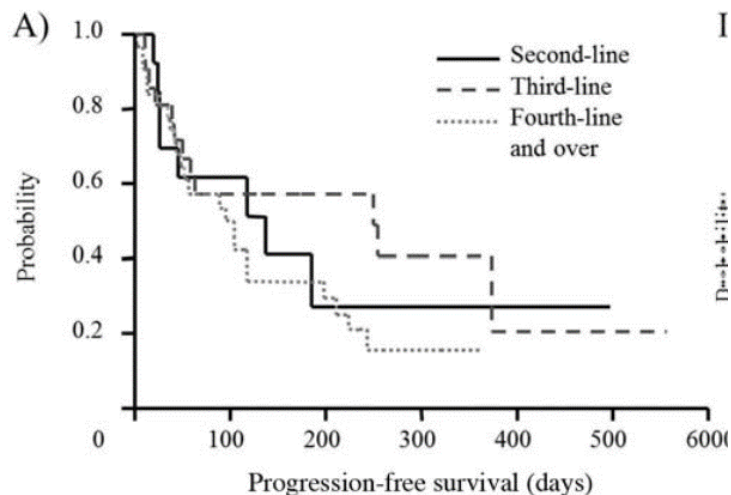
Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu Aoki 2012 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) u pacjentów leczonych erlotynibem w ramach terapii III linii wyniosła 250 dni (95%CI: 41; nie osiągnięto), a w IV linii wyniosła 95 dni (95%CI: 44; 198). Zależność PFS od linii leczenia przedstawiono na rysunku poniżej.

W powyższym badaniu współczynnik przeżycia bez progresji choroby po 6, 12 i 18 miesiącach w podgrupie pacjentów leczonych erlotynibem w III linii wyniósł odpowiednio 57%, 41% i 20%. W podgrupie pacjentów leczonych erlotynibem w IV linii współczynnik przeżycia bez progresji choroby po 6 i 12 wyniósł odpowiednio 34% i 16%. Brak danych dla wyniku po 18 miesiącach.

Rysunek 4. Krzywe przeżycia bez progresji choroby w zależności od linii leczenia erlotynibem w badaniu Aoki 2012



Czas do niepowodzenia terapii (TTF)

W badaniu Kaburagi 2013 w grupie pacjentów z mutacją EGFR+ mediana czasu do niepowodzenia leczenia (ang. time to failure, TTF) wynosiła 3,9 miesiąca (95%CI: 63; 183 dni). Dla porównania w podgrupie pacjentów bez mutacji EGFR mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 1 miesiąc (95%CI: 21; 43 dni).

W grupie pacjentów z pozytywnym wynikiem mutacji EGFR czas do niepowodzenia terapii był krótszy z każdą kolejną linią leczenia (odpowiednio 721, 302, 142, 73 dni dla pacjentów w I, II, III i IV linii leczenia).

Odpowiedź na leczenie

W badaniach obserwacyjnych Kaburagi 2013 i Aoki 2012 odsetki pacjentów uzyskujących stabilizację choroby oraz kontrolę choroby (CR+PR+SD) były zbliżone. Jednakże w badaniu Aoki 2012 większy odsetek pacjentów niż w badaniu Kaburagi 2013 uzyskał częściową odpowiedź na leczenie.

Analiza danych z badania Aoki 2012 w zależności od linii leczenia, w której zastosowano erlotynib wykazała, iż w podgrupie leczonych erlotynibem w III linii więcej pacjentów uzyskano częściową odpowiedź oraz stabilizację choroby w porównaniu z podgrupą leczonych erlotynibem w IV linii.

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie erlotynibem w badaniach Kaburagi 2013 i Aoki 2012

Punkty końcowe	Kaburagi 2013 cała populacja	Aoki 2012 cała populacja	Aoki 2012 - erlotynib w III linii terapii	Aoki 2012 - erlotynib w IV linii terapii
	N=307	N=67	N=21	N=31
Całkowita odpowiedź (CR)	1,3%	0%	0%	0%
Częściowa odpowiedź (PR)	9,8%	16%	24%	13%
Stabilizacja choroby (SD)	35,2%	34%	38%	32%
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	46,3%	51%	62%	45%
Progresja choroby (PD)	bd	45%	38%	52%

Wyniki badania Song 2014

W ramach przeglądu systematycznego Song 2014 odnaleziono 3 badania, w których ponownie zastosowano erlotynib po przerwie w leczeniu tym lekiem (ang. „drug holiday”). W powyższych badaniach wyłącznie pacjenci, którzy uzyskali korzyść z zastosowania erlotynibu po raz pierwszy mogli otrzymać erlotynib po raz

drugi, z tego względu odsetek pacjentów z korzyścią z leczenia erlotynibem po raz pierwszym wniósł 100%. Wyniki skuteczności erlotynibu zastosowanego po raz drugi raportowano tylko w dwóch badaniach (Becker 2011 i Guo 2011). W badaniu Becker 2011 5 z 14 (36%) pacjentów leczonych po raz drugi erlotynibem uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, a 7 z 14 (50%) uzyskało stabilizację choroby. We wszystkich badaniach pacjenci między pierwszym a drugim zastosowaniem erlotynibu otrzymywali inne terapie, głównie chemioterapię. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie erlotynibem w grupie pacjentów objętych przerwą w terapii („drug holiday”) – wyniki przeglądu systematycznego Song 2014

Badanie pierwotne	N	Odpowiedź na pierwszą terapię erlotynibem, n			Odpowiedź na drugą terapię erlotynibem, n			Czas od progresji choroby na pierwszej terapii erlotynibem do rozpoczęcia drugiej terapii erlotynibem, mediana	Terapie zastosowane pomiędzy pierwszą i drugą terapią erlotynibem, mediana
		PR	SD	PD	PR	SD	PD		
Faehling 2013	25	20	5	-	-	-	-	-	R,C, BSC
Becker 2011	14	14	-	-	5	7	2	9,0	C
Guo 2011	1	1	-	-	1	-	-	4,0	C
Łącznie	40	35 (87,5%)	5 (12,5%)	-	6 (15%)	7 (17,5%)	2 (5%)	-	-

Skróty: PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – stabilna choroba (ang. stable disease), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), C – chemioterapia, R – radioterapia, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)

Łączna analiza danych z 14 badań pierwotnych włączonych do przeglądu Song 2014, dotyczących ponownego zastosowania erlotynibu lub ponownego zastosowania gefitynibu po przerwie w leczeniu (ang. „drug holiday”) wykazała, że zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR po raz drugi skutkuje odsetkiem częściowych odpowiedzi na poziomie 21,3% a odsetkiem stabilizacji choroby na poziomie 34,6%. Łącznie wskaźnik kontroli choroby (PR+SD) wyniósł 55,9%. Wyniki te są zbliżone do wykazanych w badaniach erlotynibu.

W komentarzu autorzy publikacji Song 2014, bazując na wynikach swojego przeglądu wskazują, że pacjenci, którzy doświadczyli progresji choroby po wcześniejszej korzyści z zastosowania leków z grupy EGFR-TKI, po przerwie w leczeniu („drug holiday”) tym lekiem, podczas której stosowana jest chemioterapia ogólnoustrojowa i / lub chemio-radioterapia, mogą ponownie otrzymać stosowany wcześniej inhibitor kinazy tyrozynowej, ponieważ istnieją dowody, że genetyczne mechanizmy nabytej oporności mogą zostać utracone podczas przerwy w leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej (Sequist 2011), a guz nadal jest „uzależniony od onkogenu” EGFR (Oh 2012). Jednakże wyniki te dotyczą wyłącznie pacjentów, którzy uzyskali korzyść z leczenia erlotynibem lub gefitynibem zastosowanymi po raz pierwszy.

6.2.2. Analiza bezpieczeństwa erlotynibu

6.2.2.1. Bezpieczeństwo na podstawie badania Shepherd 2005

Bezpieczeństwo erlotynibu przedstawiono na podstawie wyników całej populacji uczestniczącej w badaniu Shepherd 2015 (brak wyników w podgrupie z rakiem gruczołowym płuc EGFR+). W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie najczęstszych zdarzeń niepożądanych, przyczyn zmniejszenia dawki, czasowej przerwy w leczeniu oraz rezygnacji z leczenia z powodu rozwijającej się toksyczności. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zalicza się wysypkę i biegunkę, będące przyczyną zmniejszenia dawki odpowiednio u 12% i u 5% pacjentów stosujących erlotynib. Zgodnie z wynikami badania Shepherd 2015 w grupie erlotynibu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowej przerwy w leczeniu (27% vs 5%) lub przerwania leczenia (5% vs 2%).

EPAR 2005 podaje, że do zgonu z przyczyn związanych z toksycznością leczenia doszło u 2 chorych stosujących erlotynib oraz 1 pacjenta z grupy placebo. Dodatkowo w przypadku 2 chorych z grupy erlotynibu stwierdzono zgon z przyczyn związanych zarówno z NDRP, jak i leczeniem. Ponadto, więcej pacjentów w grupie erlotynibu względem grupy placebo doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (8% vs 3%).

Publikacja Shepherd 2005 wskazuje, że wyższa częstość infekcji w grupie erlotynibu względem placebo (infekcje ogółem: 34% vs 21%) jest związana prawdopodobnie z dłuższym okresem przeżycia w grupie badanej interwencji. Uzupełnienie EPAR z 2018 r. (EMA 2018) potwierdza taką interpretację wyników w odniesieniu do infekcji płuc (odpowiednio 7% vs 2%).

Tabela 15. Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania erlotynibu i placebo na podstawie badania Shepherd 2005

Zdarzenia niepożądane*	Erlotynib N=485 [%]		Placebo N=242 [%]		wartość p	
	Wszystkie	Stopień 3 do 5	Wszystkie	Stopień 3 do 5	Wszystkie	Stopień 3 do 5
Wysypka	76	9	17	0	<0,001	<0,001
Jadłowstręt	69	9	56	5	<0,001	0,06
Nudności	40	3	34	<1	0,12	0,07
Wymioty	25	3	23	2	0,52	0,45
Zapalenie żołądka	19	<1	3	0	<0,001	0,31
Biegunka	55	6	19	<1	<0,001	<0,001
Odwodnienie	7	4	6	3	0,64	0,67
Zdarzenia okulistyczne	28	1	9	<1	<0,001	0,67
Zmęczenie	79	19	74	23	0,22	0,33
Infekcja	34	2	21	5	<0,001	0,03
Zwłóknienie płuc	3	<1	3	0	1,0	1,0
Zapalenie płuc lub nacieki w płucach	3	<1	3	<1	0,64	1,0
Zgon z powodu zapalenia płuc	-	1 pacjent	-	1 pacjent	-	-
Przyczyna zmniejszenia dawki						
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	-	19	-	2	-	<0,001
Biegunka	-	5	-	0	-	<0,001
Wysypka	-	12	-	0	-	<0,001
Zapalenie stawów	-	1	-	0	-	0,19
Wymioty	-	1	-	0	-	0,55
Zapalenie żołądka	-	<1	-	0	-	1,0
Przyczyna czasowej przerwy w leczeniu						
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	-	27	-	5	-	<0,001
Biegunka	-	6	-	<1	-	b.d.
Wysypka	-	14	-	0	-	<0,001
Zapalenie stawów	-	1	-	0	-	0,19
Wymioty	-	2	-	<1	-	0,11
Zapalenie żołądka	-	<1	-	<1	-	1,0
Przerwanie leczenie z powodu jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego	-	5	-	2	-	0,02

*W publikacji Shepherd 2005 posługiwano się terminami *toxic effect* i *drug-related toxic effect*. Terminologia przyjęta w niniejszym raporcie jest zgodna z zastosowaną w EPAR 2005

6.2.2.2. Bezpieczeństwo na podstawie badań obserwacyjnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie dwóch badań retrospektywnych: Kaburagi 2013 oraz Aoki 2012.

Zgony

W żadnym z odnalezionych badań w analizie bezpieczeństwa nie opisano przypadków zgonów wynikających z zastosowania leczenia erlotynibem.

Zdarzenia niepożądane

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu Kaburagi 2013 były zaburzenia skórne, które odnotowano u 177 pacjentów (57,7%), jednakże u większości chorych (n=54, 50,2%) były to zmiany w 1. lub 2 stopniu nasilenia. Drugim najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka, która wystąpiła u 53 (17,3%) pacjentów, w tym u 51 chorych była to biegunka w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Zaburzenia wątrobowe obserwowano u 18 (5,9%) chorych, żadne z nich nie osiągnęło 5. stopnia nasilenia. Śródmiąższową chorobę płuc odnotowano u 21 (6,8%) pacjentów, u 2 spośród nich rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc w stopnia 5.

W badaniu Aoki 2012 nie obserwowano zależności pomiędzy częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. lub 4. a linią leczenia NDRP, w ramach której zastosowano erlotynib. Odnotowano wysoki odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skórne. Nie odnotowano hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Innymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniu Aoki 2012 były: biegunka (13 pacjentów), zaburzenia czynności wątroby stopnia 3. (1 pacjent) i zdarzenia przypominające śródmiąższową chorobę płuc (1 pacjent). W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych z badania Aoki 2012 z podziałem na linię leczenia, w które stosowano erlotynib.

Tabela 10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, obserwowane u pacjentów leczonych erlotynibem w III lub IV linii w badaniu Aoki 2012

Zdarzenie niepożądane	Wszystkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4.	Wszystkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4.
	Erlotynib w III linii, N=21		Erlotynib w IV linii, N=31	
toksyczność skórna	16 (76%)	5 (24%)	20 (65%)	3 (10%)
zapalenie błon śluzowych	2 (10%)	1 (5%)	2 (7%)	0 (0%)
suchość w ustach	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)
biegunka	4 (19%)	0 (0%)	6 (19%)	0 (0%)
zaburzenia wątroby	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)	1 (3%)
zaburzenia nerek	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
zdarzenia w stylu śródmiąższowej choroby płuc	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)	1 (3%)
kaszel	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
krwawienie płucne	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
inne	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)	0 (0%)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Tarceva:

- Druga i kolejne linie leczenia NDRP:

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu (BR.21; Tarceva stosowana w leczeniu drugiego rzutu) do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75%) i biegunka (54%). W większości przypadków były to reakcje 1. lub 2. stopnia nasilenia i dawały się opanować bez konieczności zastosowania leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3. lub 4. występowały z częstością odpowiednio 9% i 6% u pacjentów leczonych produktem Tarceva; każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1% pacjentów. Zmniejszenie dawki z powodu wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6% i 1% pacjentów. W badaniu BR.21, mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni.

Wysypka najczęściej objawia się jako łagodne lub umiarkowane nasilone zmiany rumieniowe lub grudkowo-krostkowe, mogące pojawić się lub nasilać na skórze wystawionej na działanie promieni słonecznych.

Pacjentom, którzy wystawieni są na działanie promieni słonecznych, można zalecić stosowanie odzieży ochronnej i (lub) kremów chroniących przed słońcem (np. zawierających minerały).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku na podstawie ChPL Tarceva

- Ocena statusu mutacji EGFR

Rozważając zastosowanie produktu Tarceva w leczeniu pierwszego rzutu lub leczeniu podtrzymującym z powodu miejscowo zaawansowanego NDRP lub NDRP z przerzutami ważne jest określenie statusu mutacji EGFR u pacjenta.

Należy przeprowadzić zwalidowany, wiarygodny, rzetelny i czuły test z określonym progiem czułości i o udowodnionej przydatności do określania statusu mutacji EGFR, z wykorzystaniem DNA guza pochodzącego z próbki tkanki lub wolnego DNA znajdującego się w krwiobieg (cfDNA) pochodzącego z próbki krwi (osocza), zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką medyczną.

W przypadku wykorzystania testu cfDNA z osocza i otrzymania wyniku ujemnego dla mutacji aktywujących, należy w miarę możliwości wykonać test tkankowy z uwagi na możliwość otrzymania wyników fałszywie ujemnych w badaniu osocza.

- Stosowanie u palaczy tytoniu

Osobom palącym tytoń należy doradzić, aby zaprzestały palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w osoczu osób palących jest mniejsze niż u osób niepalących. Prawdopodobnie stopień zmniejszenia stężenia ma znaczenie kliniczne.

- Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów otrzymujących produkt Tarceva z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), raka trzustki lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease - ILD) lub stanach o podobnym obrazie chorobowym, w tym również przypadkach śmiertelnych. W badaniu głównym BR.21 w populacji pacjentów z NDRP, częstość występowania ILD (0,8%) była taka sama w grupie otrzymującej placebo jak w grupie otrzymującej produkt Tarceva. W metaanalizie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych pacjentów z NDRP (wyłączając badanie fazy I i jednoramienne badanie fazy II z powodu braku grupy kontrolnej) częstość występowania stanów o podobnym obrazie chorobowym do ILD wynosiła 0,9% u otrzymujących produkt Tarceva w porównaniu do 0,4% w ramionach kontrolnych. U pacjentów, u których podejrzewano przypadki podobne do ILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzelików, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS), zapalenie pęcherzyków płucnych i nacieki w płucach. Początek objawów występował po kilku dniach do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Tarceva. Większą częstość występowania ILD (około 5%, ze wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym 1,5%) zaobserwowano wśród pacjentów w badaniach prowadzonych w Japonii.

U pacjentów, u których nagle wystąpią nowe i (lub) narastające, niewyjaśnione objawy ze strony płuc, takie jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej.

- Biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitów i zaburzenia czynności nerek

Biegunka (w tym bardzo rzadkie przypadki zakończone zgonem) występowała u około 50% pacjentów przyjmujących produkt Tarceva. W przypadku biegunki o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki, nudności, jadłowstrętu lub wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva i wdrożyć postępowanie mające na celu przeciwdziałanie odwodnieniu. Rzadko donoszono o przypadkach hipokaliemii i niewydolności nerek (w tym z przypadkami zgonów). Niektóre z nich były spowodowane ciężkim odwodnieniem wywołanym biegunką, wymiotami i (lub) jadłowstrętem, podczas gdy inne były następstwem równocześnie otrzymywanej chemioterapii. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki lub w przypadkach prowadzących do odwodnienia, szczególnie w grupach pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka (w szczególności równoczesne przyjmowanie chemioterapii i innych leków, predysponujące objawy), leczenie produktem Tarceva należy przerwać i podjąć odpowiednie działania w celu intensywnego nawodnienia pacjentów drogą dożylną. Ponadto, u pacjentów zagrożonych odwodnieniem należy monitorować czynność nerek oraz stężenia elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenie potasu.

- Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Rzadko donoszono o przypadkach niewydolności wątroby (w tym z przypadkami zgonów) występujących podczas przyjmowania produktu Tarceva. Czynnikiem sprzyjającym były istniejąca wcześniej choroba wątroby czy równoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę. Dlatego, u tych pacjentów należy rozważyć okresowe przeprowadzanie badań kontrolnych funkcji wątroby. Stosowanie produktu Tarceva należy przerwać, gdy wystąpią ciężkie zmiany czynności wątroby. Nie należy stosować produktu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

- Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów otrzymujących produkt Tarceva istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, obserwowanych niezbyt często (łącznie z przypadkami zakończonymi zgonem pacjenta). Zwiększone ryzyko dotyczy pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenezy, kortykosteroidy, NLPZ, i (lub) chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także pacjentów z wrzodem trawiennym lub chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie. U pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva.

- Pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne

Zgłaszano występowanie pęcherzowych i złuszczonej zmian skórnych oraz zmian o charakterze pryszczycy, w tym bardzo rzadkich przypadków przypominających zespół Stevensa-Johnsona/martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu. Jeśli u pacjenta wystąpią nasilone zmiany skórne pęcherzowe, złuszczone lub o charakterze pryszczycy, należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva. Pacjenci z pęcherzowymi oraz złuszczonej zmianami skórnymi powinni być badani pod kątem zakażenia skóry i leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

- Zaburzenia oka

Pacjenci z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi sugerującymi zapalenie rogówki powinni zostać niezwłocznie skonsultowani przez okulistę. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, leczenie produktem Tarceva należy przerwać lub zakończyć. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego stosowania produktu Tarceva. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania produktu Tarceva u osób chorujących wcześniej na zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki lub ciężką postać suchości oka. Podczas stosowania produktu Tarceva zgłaszano występowanie bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Tarceva (erlotynib).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19 914 przypadków), w tym najczęściej raportowano: zgon (12 205 przypadków), zmęczenie (1888 przypadków) i progresję choroby (1317 przypadków);
- zaburzenia skóry i tkanek podskórnych (11 989 przypadków), w tym najczęściej raportowano: wysypkę (7445 przypadków), świąd (1212 przypadków) i suchą skórę (1176 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (9524 przypadków), w tym najczęściej raportowano: biegunkę, nudności i wymioty (kolejno: 5290, 1980, 1276 przypadków).

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Tarceva na stronach URPL.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Tarceva na stronach EMA.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Tarceva na stronach FDA.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Tarceva jest wskazany m.in. w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Tarceva u pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR jest wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wskazania: III i kolejna linia leczenia gruczolakoraka płuca (EGFR dodatni) (ICD-10: C34.8) w populacji pacjentów dorosłych, a więc zdaniem analityków Agencji zawiera się wśród wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Tarceva.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Tarceva w omawianym wskazaniu została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, co przedstawiono w tabeli poniżej. Lek Tarceva w leczeniu pacjentów z NDRP po niepowodzeniu co najmniej jednego schematu chemioterapii został zarejestrowany w 2005 roku (pierwsze wskazanie rejestracyjne leku).

W opinii prof. Krzakowskiego proporcje korzyści do ryzyka klinicznego zastosowanie erlotynibu w omawianym wskazaniu nie są przekonujące.

Tabela 16. Ocena EMA relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Tarceva u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po nieskuteczności co najmniej jednego schematu chemioterapii (źródło: EMA Tarceva EPAR 2005)

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Na podstawie wyników przedstawionych w ramach dokumentów rejestracyjnych można wnioskować, że monoterapia erlotynibem wykazała aktywność przeciwnowotworową oraz istotną korzyść w zakresie poprawy przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP po nieskuteczności leczenia co najmniej jednym schematem chemioterapii. Przedstawione wyniki skuteczności wskazują na istotny kliniczny efekt zastosowania erlotynibu w II lub III linii leczenia zaawansowanego NDRP.*</p> <p>Klinicznie istotny efekt erlotynibu wykazano wyłącznie w grupie pacjentów z NDRP EGFR dodatnim. Nie ma farmakologicznego uzasadnienia stosowania erlotynibu u pacjentów z ujemnym wynikiem EGFR. Dyskusja na temat związku statusu / mutacji receptora EGFR i skuteczności erlotynibu trwa i potrzebne są dalsze dane, aby rozwiązać ten problem.</p>	<p>Odnotowano dwa częste zdarzenia niepożądane związane z terapią erlotynibem: wysypka i biegunka. Powyższe zdarzenia podlegały kontroli i niewiele z nich uznano za poważne lub zagrażające życiu. Na ogólnie korzystny profil bezpieczeństwa erlotynibu wskazuje również niewielka liczba pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności uznał, że stosunek korzyści do ryzyka leku Tarceva we wskazaniu: „leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP po nieskuteczności co najmniej jednego schematu chemioterapii” był korzystny co skutkowało rekomendowaniem rejestracji leku. Komitet podkreślił, że w ramach wskazania należy zawrzeć informację, że podczas przepisywania leku Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki wpływające na wydłużenie przeżycia oraz iż nie wykazano korzystnego wpływu na przeżycie ani innych klinicznie istotnych efektów leczenia erlotynibem u pacjentów z nowotworami EGFR ujemnymi</p>

*wyniki badania rejestracyjnego Shepherd 2005 przedstawiono w rozdziale 6

8. Konkurencyjność cenowa

Jako komparator dla erlotynibu w ocenianym wskazaniu wybrano brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie włączone w ramach najlepszej terapii wspomagającej w ramach niniejszego raportu odstąpiono od szacowania kosztów BSC.

W Europie zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający erlotynib – Tarceva, posiadający trzy prezentacje:

- Tarceva, tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek;
- Tarceva, tabletki powlekane, 100 mg; 30 tabletek;
- Tarceva, tabletki powlekane, 150 mg; 30 tabletek.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, wnioskowana terapia ma być prowadzona poprzez stosowanie pojedynczej dawki dziennej w wysokości 150 mg z zastosowaniem produktu Tarceva 150 mg przez okres 3 miesięcy z wykorzystaniem 90 tabletek. Wskazane dawkowanie jest zgodne z zapisami ChPL Tarceva.

Lek Tarceva (wszystkie ww. prezentacje) jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), obejmującego pierwszą i drugą linię leczenia EGFR dodatniego gruczolakoraka płuca. W poniższej tabeli zebrano dane kosztowe dot. poszczególnych prezentacji leku Tarceva, pochodzące z najbardziej aktualnych dostępnych źródeł – Obwieszczenia MZ z 27 czerwca 2019 r., komunikatu DGL za okres styczeń – marzec 2019 r. oraz zlecenia MZ.

Tabela 17. Dane kosztowe dla produktów leczniczych Tarceva (erlotynib)

Produkt leczniczy	CHB wg Obwieszczenia MZ [PLN]	CHB wg danych DGL [PLN]	CHB wg danych ze zlecenia MZ [PLN]
Tarceva, tabl. powl., 25 mg, 30 tabl.	2063,88	1034,39	-
Tarceva, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl.	6917,40	4131,85	-
Tarceva, tabl. powl., 150 mg, 30 tabl.	8618,40	6202,91	████████

CHB – cena hurtowa brutto

Wg danych DGL ceny poszczególnych prezentacji leku Tarceva w przeliczeniu na zawartość substancji czynnej w opakowaniu są zbliżone, natomiast biorąc pod uwagę ceny pochodzące z Obwieszczenia MZ, ██████████

Należy zauważyć, że cena netto jednego opakowania leku Tarceva 150 mg wynikająca z danych podanych w zleceniu MZ ██████████

Z tego względu analitycy Agencji mają wątpliwości, czy koszty podane w zleceniu MZ są rzeczywiście kosztami netto, niemniej uwzględnili taki wariant w swoich obliczeniach.

W poniższej tabeli zestawiono koszty stosowania erlotynibu w przeliczeniu na pojedynczą dawkę oraz 90 dni terapii (okres, na który wystarczy liczba tabletek podana w informacjach do zlecenia MZ).

Tabela 18. Terapia erlotynibem – koszt 1 dawki, 90 dni terapii i 3 mies. terapii

Kategoria kosztów	Koszt brutto wg Obwieszczenia MZ [PLN]	Koszt brutto wg danych DGL [PLN]	Koszt brutto wg danych ze zlecenia MZ [PLN]
Koszt 1 dawki	287,28	206,76	████████
Koszt 90 dni terapii	25 855,20	18 608,73	████████

Koszt 3 mies. terapii erlotynibem pojedynczego pacjenta dla płatnika publicznego wynosi 25 855 PLN przy uwzględnieniu ceny opakowania leku Tarceva 150 mg na podstawie obwieszczenia MZ, 18 609 PLN wg danych DGL oraz ██████████ zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na złożony charakter ocenianego wskazania – III i kolejne linie leczenia gruczolaka płuca u chorych z mutacją w genie EGFR powodujące trudności w pozyskaniu wysokiej jakości danych, a także brak opinii eksperckich (prof. Krzakowski nie odniósł się do tej kwestii) nie udało się ustalić liczebności populacji docelowej. Biorąc pod uwagę dostępne refundowane technologie medyczne, względem których informacje podane w zleceniu MZ wskazują na niestandardową ścieżkę leczenia, wydaje się, że rozpatrywany problem będzie dotyczył nielicznych chorych. Z tego względu analizę wpływu na budżet ograniczono do oszacowania kosztów leczenia pojedynczego pacjenta, co oznacza, że jej wyniki odpowiadają kosztom oszacowanym w ramach rozdziału 8. Dodatkowo przedstawiono oszacowanie kosztów rocznych. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Kategoria kosztów	Koszt brutto wg Obwieszczenia MZ [PLN]	Koszt brutto wg danych DGL [PLN]	Koszt brutto wg danych ze zlecenia MZ [PLN]
Koszt 3 mies. terapii*	25 855,20	18 608,73	██████████
Koszt 1 roku terapii**	104 929,02	75 520,43	██████████

*90 dni zgodnie z danymi ze zlecenia MZ.

**Przyjęto, że 1 rok odpowiada 365,25 dniom.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji terapia pojedynczego pacjenta erlotynibem w postaci produktu leczniczego Tarceva 150 mg, 30 tabl. przez okres 3 mies. będzie wiązać się z kosztem w wysokości ok. 19 tys. PLN wg kosztów ww. leku na podstawie danych DGL, ok. ██████████ wg kosztów podanych w zleceniu MZ oraz ok. 26 tys. PLN wg kosztów z Obwieszczenia MZ na dzień 27.06.2019 r. Koszty rocznej terapii zależnie od źródła danych kosztowych wynoszą natomiast odpowiednio ok. 76 tys. PLN, ██████████ i 105 tys. PLN.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w III i dalszych liniach leczenia pacjentów z rakiem gruczołowym płuca z mutacją EGFR, w dniu 16.07.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery wytyczne kliniczne: polskie PTOK 2019, europejskie ESMO 2018, amerykańskie NCCN 2019 i ASCO 2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Ponadto w przypadku polskich rekomendacji PTOK 2019 w celach poglądowych przedstawiono pełną ścieżkę leczenia chorych z EGFR+ niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Tabela 19. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z rakiem płuca z mutacją EGFR

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p>PTOK 2019 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dot. postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach płuca i opłucnej oraz śródpiersia</u></p> <p><i>U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1. Obecność tych zaburzeń jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (w Polsce obecnie — afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib) oraz ALK lub ROS1 (w Polsce obecnie — kryzotynib refundowany w rakach płuca z translokacją ALK). Należy pamiętać, że mutacje EGFR i KRAS oraz translokacje ALK i ROS1 prawie zawsze wykluczają się wzajemnie.</i></p> <p><u>Rekomendacje – niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV:</u></p> <p><i>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A)</i></p> <p><i>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A).</i></p> <p><i>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</i></p> <p><i>Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</i></p> <p><i>U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</i></p> <p><i>W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).</i></p> <p><i>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I, A).</i></p> <p>Jakość dowodów naukowych:</p> <p><i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;</i></p> <p><i>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</i></p> <p><i>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</i></p> <p><i>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i></p> <p>Kategorie rekomendacji:</p> <p><i>A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i></p> <p><i>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i></p> <p><i>C – wskazania określone indywidualnie.</i></p>

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p>ESMO 2018 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dot. diagnostyki, leczenia i obserwacji w stadium przerzutowym niedrobnokomórkowego raka płuca</u></p> <p>Leczenie chorych w IV stadium NDRP – powyżej I linii leczenia</p> <p>Wszyscy pacjenci z kliniczną opornością na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (TKI EGFR) pierwszej lub drugiej generacji powinni być badani w kierunku obecności mutacji T790M. U pacjentów T790M+ jako standard leczenia zalecany jest osymertynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].</p> <p>Molekularny mechanizm oporności na TKI EGFR u pacjentów bez mutacji T790M jest złożony i heterogeniczny. Aktualnym standardem leczenia dla tej grupy pacjentów jest podwójna chemioterapia oparta na pochodnych platyny [I, A]. U pacjentów EGFR+, PS 0-1, w przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu z karboplatiną powinno być rozważone jako opcja terapeutyczna po wykorzystaniu terapii celowanej [III, A; wskazanie niezarejestrowane przez EMA]</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych;</p> <p>II – dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogenicznymi grupami chorych;</p> <p>III – dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych;</p> <p>IV – dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych;</p> <p>V – dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie;</p> <p>B – silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie;</p> <p>C – niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie;</p> <p>D – dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania;</p> <p>E – silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</p>
<p>NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dot. postępowania w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca</u></p> <p>Terapia III i kolejnych linii:</p> <p>U chorych T790M- z PS 0-2 zaleca się stosowanie następujących terapii, w przypadku gdy nie były podawane wcześniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, jeżeli żaden z wymienionych leków nie był wcześniej stosowany (brak danych o sile zaleceń, prawdopodobnie 2A); • docetaksel (2B); • pemetreksed (2B); • gemcytabina (2B); • ramucyrumab + docetaksel (2B). <p>U chorych z PS 3-4 oraz w przypadku dalszej progresji u chorych z PS 0-2 zaleca się stosowanie najlepszej terapii wspomagającej lub włączenie do badania klinicznego.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</p> <p>2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p>2B – konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p>
<p>ASCO 2017 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dot. leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IV</u></p> <p>Trzecia linia leczenia:</p> <p>– W przypadku chorych EGFR+, którzy otrzymywali przynajmniej jeden EGFR TKI w I linii i chemioterapię opartą na pochodnych platyny nie ma wystarczających dowodów pozwalających na rekomendowanie immunoterapii nad chemoterapią w postaci pemetreksedu lub docetakselu (nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: słaba)</p> <p>Czwarta linia leczenia:</p> <p>– Lekarz prowadzący terapię wraz z pacjentem powinni rozważyć i omówić możliwość leczenia eksperymentalnego lub udział w badaniu klinicznym i kontynuować podawanie najlepszej terapii wspomagającej (nie podano siły rekomendacji). Nie ma wystarczających danych by wydać rekomendację stojącą za lub przeciw stosowaniu leków cytotoksycznych w tej linii.</p> <p>W przypadku wszystkich rekomendacji korzyści przeważają nad ryzykiem. Rekomendacje oparte są o dowody naukowe, chyba że zaznaczono inaczej.</p> <p>Rodzaj rekomendacji</p> <p>Oparta na dowodach Dowody z opublikowanych badań wystarczające do wydania rekomendacji.</p>

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
	Formalny konsensus Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Rekomendację wydano w drodze formalnego konsensusu.
	Nieformalny konsensus Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Stwierdzono, że nie jest potrzebne przeprowadzenie procedury formalnego konsensusu.
	Brak rekomendacji Dostępne dowody są niewystarczające, nie ma pewności lub porozumienia umożliwiających wydanie rekomendacji.
	Siła rekomendacji
	Silna Duża pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na: <ul style="list-style-type: none"> – pewnych dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); – spójnych wyn kach pozbawionych odstępstw lub z nieznaczącymi odstępstwami; – braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badań; – skali porozumienia panelu ekspertów – lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami.
	Umiarkowana Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na: <ul style="list-style-type: none"> – wystarczających dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); – spójnych wyn kach z nieznaczącymi lub nielicznymi odstępstwami; – nieznaczących lub nielicznych wątpliwościach odnośnie jakości badań; – skali porozumienia panelu ekspertów – lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami.
	Słaba Pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę jest nieduża, co zostało oparte na: <ul style="list-style-type: none"> – ograniczonych dowodach odnośnie prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); – spójnych wyn kach badań ze znaczącymi odstępstwami; – wątpliwościach odnośnie jakości badań; – skali porozumienia panelu ekspertów – lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami.

ALK – ang. anaplastic lymphoma kinase, kinaza chłoniaka anaplastycznego; ACSO – American Society of Clinical Oncology; EGFR – ang. epidermal growth factor receptor, receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; PS – ang. performance status, stopień sprawności; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; TKI – ang. tyrosine kinase inhibitor, inhibitor kinazy tyrozynowej

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż w populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Spośród wymienionych wyżej substancji, wg informacji podanych w załączniku do zlecenia MZ dotychczasowe leczenie obejmowało karboplatinę z gemcytabiną, docetaksel, niwolumab, karboplatinę z pemetreksedem oraz erlotynib. Zgodnie z interpretacją analityków Agencji erlotynib stosowano dwukrotnie: w I linii leczenia oraz > II linii. Jedynie w przypadku kuracji erlotynibem odnotowano znaczącą poprawę i częściową remisję choroby. Zlecenie MZ wskazuje populację chorych z EGFR+ gruczolakorakiem płuca (C 34.8 wg kodów ICD-10) – leczenie III i kolejnych linii.

Zgodnie z polskimi rekomendacjami PTOK 2019 erlotynib jest rekomendowany w leczeniu I linii chorych EGFR+ w IV stadium NDRP oraz w II linii, jeśli nie był stosowany na wcześniejszym etapie. W żadnych z opisanych wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania tego leku w III i kolejnych liniach leczenia.

Analiza opisanych wyżej wytycznych wykazała, że trudno określić standard leczenia w III i dalszych liniach. Zgodnie z ASCO 2017, brak jest wystarczających danych pozwalających na preferowanie immunoterapii nad chemioterapią. Stosowanie poszczególnych interwencji z grupy chemioterapii zgodnie z rekomendacjami NCCN 2019 jest zalecane w przypadku, gdy nie były one podawane wcześniej. Tymczasem wg informacji dołączonych do zlecenia MZ rozpatrywana populacja przeszła już terapię wszystkimi wymienionymi chemioterapeutykami (pemetreksed, docetaksel, gemcytabina), poza ramucyrumabem, który zalecany jest jednak w skojarzeniu z zastosowanym już docetakselm. W przypadku zaś immunoterapii, wg wytycznych NCCN 2019 jej podanie jest wskazane, jeśli dotychczas nie stosowano żadnego leku z tej grupy – wiadomo jednak o wcześniejszym leczeniu niwolumabem. W związku z tym żadna z wymienionych interwencji nie może stanowić komparatora w omawianej sytuacji.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2018 u pacjentów z kliniczną opornością na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (TKI EGFR) pierwszej lub drugiej generacji, należy wykonać badanie w kierunku mutacji T790M, w przypadku jej wystąpienia zalecany jest ozymertynib. Należy jednak zwrócić uwagę, że u rozpatrywanych chorych mutacja T790+, która ma miejsce w 50-60% przypadków nabytej oporności na leczenie TKI EGFR I i II

generacji (Kobyłańska 2017), prawdopodobnie nie jest obecna, gdyż nie została utracona odpowiedź na leczenie erlotynibem. Zgodnie ze zleceniem MZ, terapię erlotynibem przerwano ze względu na leczenie operacyjne innego nowotworu. Zatem ozymertynib również nie stanowi technologii alternatywnej.

Powyżej III linii leczenia, zarówno rekomendacje NCCN 2019, jak i ASCO 2017 wskazują najlepsze leczenie wspomagające i ewentualny udział w badaniu klinicznym.

Prof. Maciej Krzakowski w swojej opinii jako możliwe do zastosowania technologie na tym etapie leczenia wskazał monoterapię pemetrekselem lub docetakselem, które z przyczyn wyżej opisanych nie powinny stanowić komparatora w rozpatrywanym problemie. Ponadto ekspert wymienił postępowanie objawowe. Należy przy tym wskazać, że w swojej opinii prof. Krzakowski wskazał, że *erlotynib – przy założeniu prawidłowej diagnostyki – nie powinien być stosowany w trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca z obecnością mutacji aktywujących w genie EGFR*. Jednocześnie wskazał, że w ocenianym wskazaniu inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR są najskuteczniejszą technologią, jeśli nie stosowano ich w poprzednich liniach.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do ponownego zastosowania tego samego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR, w przypadku, gdy we wcześniejszej linii leczenia wykazał się skutecznością.

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. w rozpoznaniu: C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca) aktualnie refundowane są następujące substancje czynne: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetrekсед (w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych – w stopniu zaawansowania IIIB: chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej lub IV, w I linii leczenia w skojarzeniu z pochodnymi platyny lub w II linii leczenia w monoterapii), topotekan, winkrystyna, winorelbina w ramach katalogu chemioterapii. Natomiast w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” refundowane są następujące substancje czynne: erlotynib, gefitynib, afatynib (chorzy z mutacją w genie EGFR w I i II linii leczenia zaawansowanego nowotworu), ozymertynib (pacjenci z mutacją T790M w genie EGFR w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu), kryzotynib (chorzy z rearanżacją genów ALK lub ROS1 w I, II lub III linii leczenia zaawansowanego nowotworu), alektynib (chorzy z rearanżacją genów ALK w I linii leczenia lub po niepowodzeniu terapii kryzotynibem), pembrolizumab (chorzy z ekspresją PDL1 $\geq 50\%$ w I linii leczenia zaawansowanego nowotworu), niwolumab – rak płaskonabłonkowy lub atezolizumab – rak płasko- i niepłaskonabłonkowy (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu).

Dotychczas Agencja nie oceniała zasadności zastosowania żadnej technologii medycznej we wskazaniu odpowiadającym ocenianemu obecnie, tzn. w leczeniu III i kolejnej linii gruczolakoraka płuc w przypadku chorych z mutacją w genie EGFR.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Ze względu na brak jasno określonych standardów postępowania w III i kolejnych liniach leczenia NDRP w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz ze względu na informacje otrzymane od Ministerstwa Zdrowia o charakterystyce populacji docelowej, jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC).

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Aoki 2012	Aoki T. et al., Impacts of Treatment Lines and Initiation Timing of Erlotinib for Advanced Non-small Cell Lung Cancer, <i>Anticancer Research</i> 32: 601-608 (2012)
Becker 2011	Becker A, Crombag L, Heideman DA, et al (2011). Retreatment with erlotinib: Regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment. <i>Eur J Cancer</i> . 2011;47:2603-6.
EPAR 2005	Tarceva: EPAR – Scientific Discussion https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/tarceva-epar-scientific-discussion_en.pdf ; data dostępu: 31.07.2019 r.
Faehling 2013	Faehling M, Eckert R, Kamp T, et al. EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment beyond progression in long-term Caucasian responders to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A case-control study of overall survival. <i>Lung Cancer</i> 2013;80:306-12.
Guo 2011	Guo R, Chen X, Wang T, et al (2011). Subsequent chemotherapy reverses acquired tyrosine kinase inhibitor resistance and restores response to tyrosine kinase inhibitor in advanced non-small-cell lung cancer. <i>BMC Cancer</i> 2011;11:90.
Kaburagi 2013	Kaburagi T. et al., Observational study on the efficacy and safety of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer, <i>Oncology Letters</i> 5: 435-439, 2013
Shepherd 2005	Shepherd F.A. et al., Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer, <i>N Engl J Med</i> 2005;353:123-32
Song 2014	Song T., Yu W., Wu S.X., Subsequent Treatment Choices for Patients with Acquired Resistance to EGFR-TKIs in Non-small Cell Lung Cancer: Restore after a Drug Holiday or Switch to another EGFR-TKI?, <i>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention</i> , Vol 15, 2014
Tsao 2005	Tsao M.S. et al., Erlotinib in Lung Cancer — Molecular and Clinical Predictors of Outcome, <i>N Engl J Med</i> 2005;353:133-44
Rekomendacje kliniczne	
ASCO 2017	Hanna N. et al., Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, <i>J Clin Oncol</i> 35:3484-3515
ESMO 2018	Planchard D. et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2019 – April 29, 2019
PTOK 2019	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15
Pozostałe publikacje	
AOTMiT AWA OT.4331.7.2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)" Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.7.2019
EMA 2018	Tarceva: EPAR – Assessment Report – Variation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tarceva-h-c-618-ii-0051-epar-assessment-report-variation_en.pdf , data dostępu: 31.07.2019
Oh 2012	Oh IJ, Ban HJ, Kim KS and Kim YC (2012). Retreatment of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to gefitinib: a single-arm, open-label, phase II study. <i>Lung Cancer</i> . 2012 ;77 :121-7.
Sequist 2011	Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. <i>Sci Transl Med</i> . 2011;3:75ra26.
ChPL Tarceva	Charakterystyka produktu leczniczego Tarceva https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu 31.07.2019 r.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia pierwszego wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 16.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (erlotinib[Title/Abstract] OR Tarceva[Title/Abstract])	5770
2	Search Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract]	50674
3	Search NSCLC[Title/Abstract]	38434
4	Search Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]	48578
5	Search (adenocarcinoma[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]	28691
6	Search adenocarcinoma of lung[MeSH Terms]	7294
7	Search (((Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]) OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) OR ((adenocarcinoma[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma of lung[MeSH Terms]	90875
8	Search third-line[Title/Abstract]	3560
9	Search fourth-line[Title/Abstract]	509
10	Search further-line[Title/Abstract]	105
11	Search ((third-line[Title/Abstract]) OR fourth-line[Title/Abstract]) OR further-line[Title/Abstract]	3990
12	Search (((third-line[Title/Abstract]) OR fourth-line[Title/Abstract]) OR further-line[Title/Abstract]) AND (((Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]) OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) OR ((adenocarcinoma[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma of lung[MeSH Terms]	576
13	Search ((((((third-line[Title/Abstract]) OR fourth-line[Title/Abstract]) OR further-line[Title/Abstract]) AND (((Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]) OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) OR ((adenocarcinoma[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma of lung[MeSH Terms]))) AND ((erlotinib[Title/Abstract] OR Tarceva[Title/Abstract]))	223

Tabela 21. Strategia pierwszego wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 16.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	erlotinib.ab,kw,ti.	11435
2	Tarceva.ab,kw,ti.	521
3	1 or 2	11565
4	Non-Small Cell Lung Cancer.ab,kw,ti.	81241
5	NSCLC.ab,kw,ti.	71945
6	exp Non-Small Cell Lung Cancer/	79965
7	adenocarcinoma.ab,kw,ti.	183041
8	lung.ab,kw,ti.	806347
9	7 and 8	47438
10	exp lung adenocarcinoma/	34354
11	4 or 5 or 6 or 9 or 10	148631
12	third-line.ab,kw,ti.	7042
13	fourth-line.ab,kw,ti.	1023
14	further-line.ab,kw,ti.	286
15	12 or 13 or 14	7867
16	11 and 15	1178
17	3 and 16	443

Tabela 22. Strategia pierwszego wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 16.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(erlotinib):ti,ab,kw	1553
2	(Tarceva):ti,ab,kw	186

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	#1 OR #2	1558
4	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	11552
5	(NSCLC):ti,ab,kw	8180
6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3741
7	(adenocarcinoma):ti,ab,kw	9709
8	(lung):ti,ab,kw	63862
9	#7 AND #8	1979
10	#4 OR #5 OR #6 Or #9	13295
11	(third-line):ti,ab,kw	707
12	(fourth-line):ti,ab,kw	75
13	(further-line):ti,ab,kw	28
14	#11 OR #12 OR #13	779
15	#14 AND #10	149
16	#15 AND #3	51

Tabela 23. Strategia drugiego wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 23.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (erlotinib[Title/Abstract] OR Tarceva[Title/Abstract])	5776
2	Search Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract]	50793
3	Search NSCLC[Title/Abstract]	38528
4	Search Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]	48653
5	Search (adenocarcinoma[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract])	28755
6	Search adenocarcinoma of lung[MeSH Terms]	7313
7	Search (((Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract] OR NSCLC[Title/Abstract]) OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) OR ((adenocarcinoma[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract])) OR adenocarcinoma of lung[MeSH Terms])	91067
8	Search (readministration[Title/Abstract] OR re-administration[Title/Abstract])	1153
9	Search (retreatment[Title/Abstract] OR re-treatment[Title/Abstract])	8850
10	Search (rechallenge[Title/Abstract] OR re-challenge[Title/Abstract])	4122
11	Search holiday*[Title/Abstract]	5046
12	Search (((((readministration[Title/Abstract] OR re-administration[Title/Abstract])) OR ((retreatment[Title/Abstract] OR re-treatment[Title/Abstract])) OR ((rechallenge[Title/Abstract] OR re-challenge[Title/Abstract])) OR holiday*[Title/Abstract]))	19029
13	Search ((((((Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract] OR NSCLC[Title/Abstract] OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) OR ((adenocarcinoma[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract])) OR adenocarcinoma of lung[MeSH Terms])) AND (((((readministration[Title/Abstract] OR re-administration[Title/Abstract])) OR ((retreatment[Title/Abstract] OR re-treatment[Title/Abstract])) OR ((rechallenge[Title/Abstract] OR re-challenge[Title/Abstract])) OR holiday*[Title/Abstract]))	235
14	Search (((((((Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract] OR NSCLC[Title/Abstract] OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) OR ((adenocarcinoma[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract])) OR adenocarcinoma of lung[MeSH Terms])) AND ((((((readministration[Title/Abstract] OR re-administration[Title/Abstract])) OR ((retreatment[Title/Abstract] OR re-treatment[Title/Abstract])) OR ((rechallenge[Title/Abstract] OR re-challenge[Title/Abstract])) OR holiday*[Title/Abstract])))) AND ((erlotinib[Title/Abstract] OR Tarceva[Title/Abstract]))	40

Tabela 23. Strategia drugiego wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 23.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	erlotinib.ab,kw,ti.	11451
2	Tarceva.ab,kw,ti.	521
3	1 or 2	11581
4	Non-Small Cell Lung Cancer.ab,kw,ti.	81430
5	NSCLC.ab,kw,ti.	72114
6	exp Non-Small Cell Lung Cancer/	80243
7	adenocarcinoma.ab,kw,ti.	183410

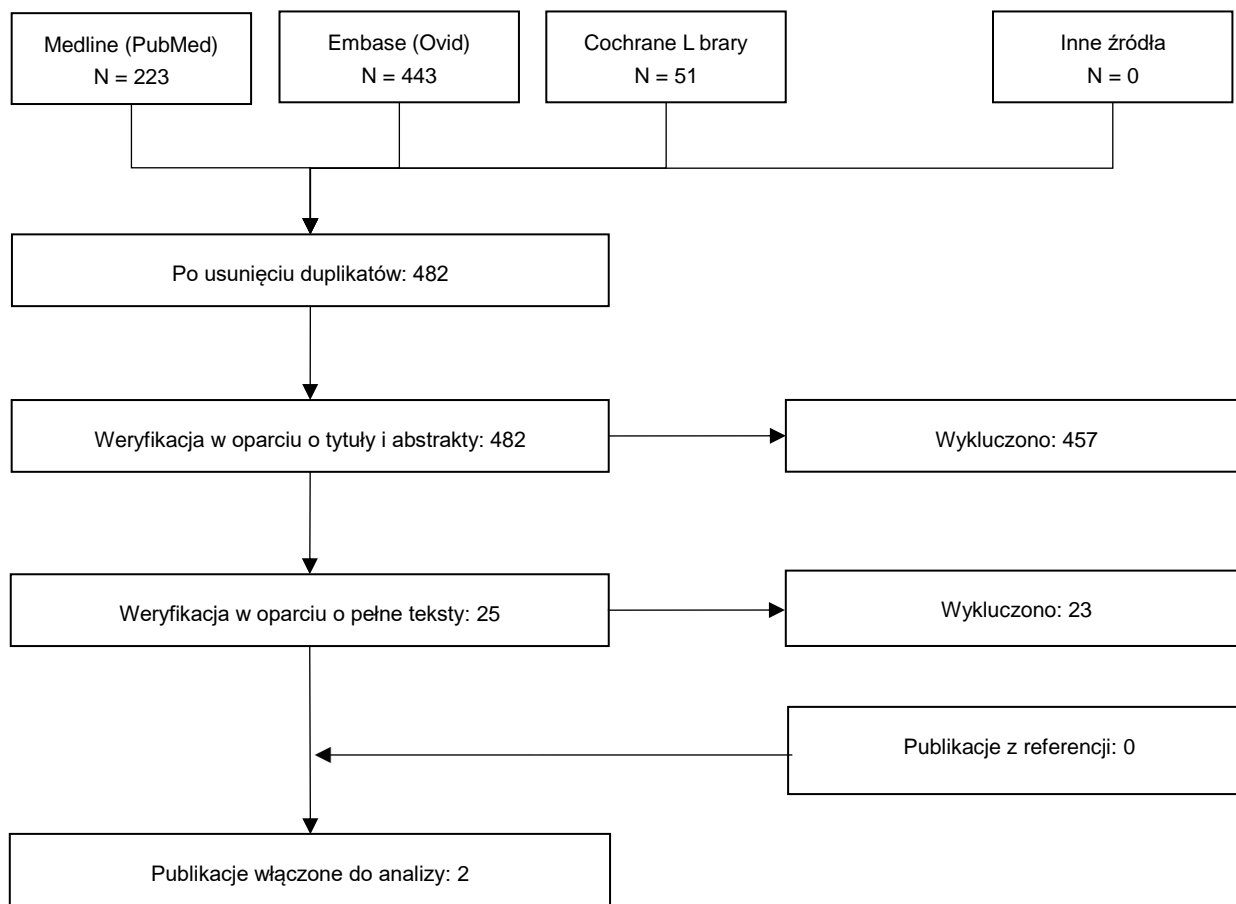
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
8	lung.ab,kw,ti.	807560
9	7 and 8	47526
10	exp lung adenocarcinoma/	34423
11	4 or 5 or 6 or 9 or 10	148967
12	readministration or re-administration.ab,kw,ti.	1648
13	(retreatment or re-treatment).ab,kw,ti.	13598
14	(rechallenge or re-challenge).ab,kw,ti.	6061
15	"holiday*".ab,kw,ti.	7426
16	12 or 13 or 14 or 15	28470
17	11 and 16	485
18	3 and 17	91

Tabela 24. Strategia drugiego wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 23.07.2019 r.)

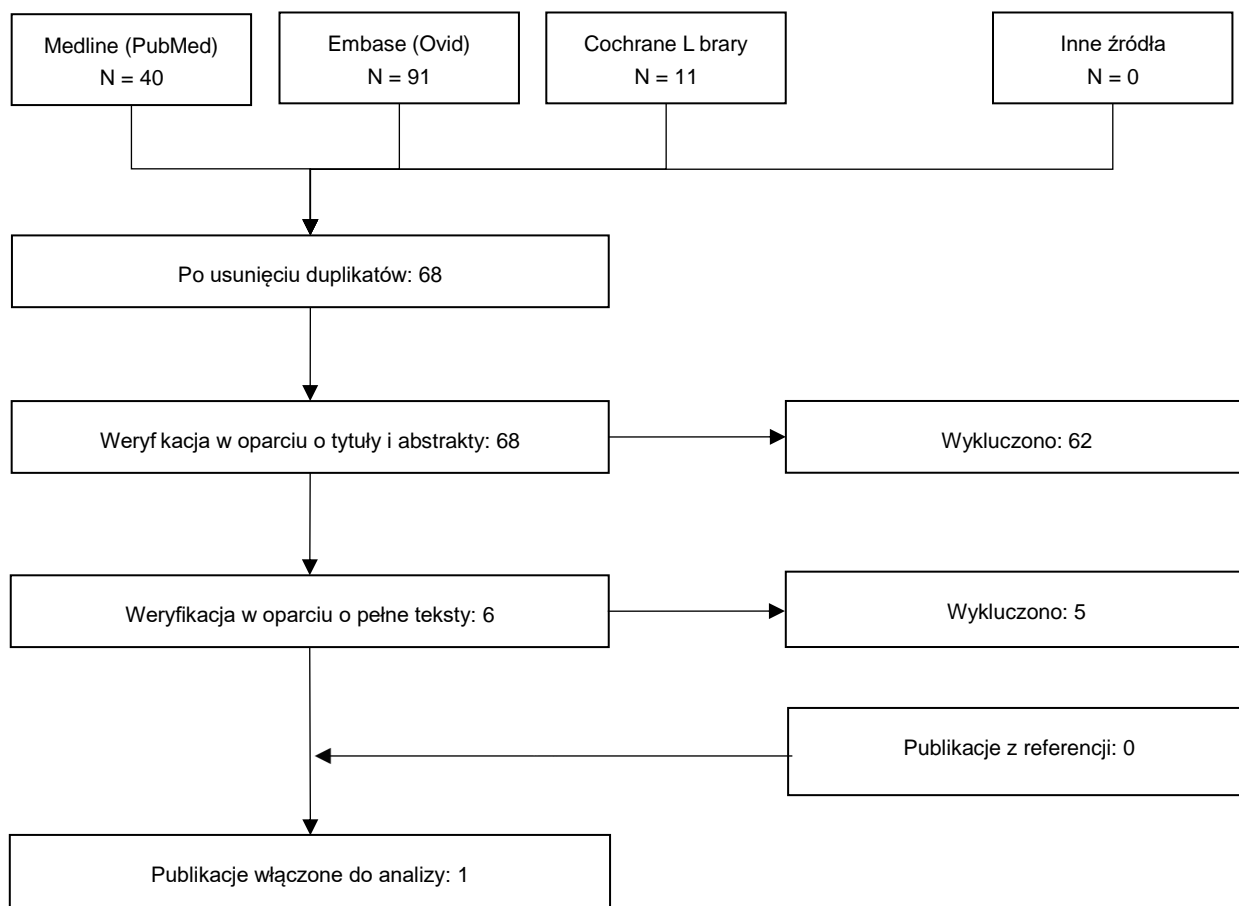
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(erlotin b):ti,ab,kw	1553
2	(Tarceva):ti,ab,kw	186
3	#1 OR #2	1558
4	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	11552
5	(NSCLC):ti,ab,kw	8180
6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3741
7	(adenocarcinoma):ti,ab,kw	9709
8	(lung):ti,ab,kw	63866
9	#7 AND #8	1979
10	#4 OR #5 OR #6 Or #9	13295
11	(readministration OR re-administration):ti,ab,kw	100
12	(retreatment OR re-treatment):ti,ab,kw	3083
13	(rechallenge OR re-challenge):ti,ab,kw	334
14	(holiday*):ti,ab,kw	418
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	3908
16	#10 AND #15	53
17	#16 AND #3	11

11.2. Diagram selekcji badań erlotynibu

Rysunek 5. Diagram selekcji badań erlotynibu – pierwsze wyszukiwanie z dnia 16.07.2019 r.



Rysunek 6. Diagram selekcji badań erlotynibu – drugie wyszukiwanie z dnia 23.07.2019 r.



11.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

Kryteria RECIST stanowią podstawę oceny odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych. W badaniach, których wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu stosowano dwie wersje kryteriów RECIST (1.0 i 1.1), w ramach których kryteria wystąpienia odpowiedzi są takie same, różnią się jednak doбором ocenianych zmian (klasyfikacją zmian jako mierzalne), co może mieć wpływ na zaobserwowany rodzaj odpowiedzi.

W poniższych tabelach przedstawiono kryteria odpowiedzi zmian mierzalnych, niemierzalnych i odpowiedzi ogólnej.

Tabela 25. Kryteria odpowiedzi – zmiany mierzalne

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
CR – odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian mierzalnych. Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mierzalnych i niemierzalnych) < 10 mm w osi krótkiej.*
PR – odpowiedź częściowa	Redukcja sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej.
PD – progresja choroby	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania. oraz Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić ≥ 5 mm*. lub Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.
SD – stabilna choroba	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR i PD.

*kryterium dodane w wersji 1.1

Tabela 26. Kryteria odpowiedzi – zmiany niemierzalne

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
CR – odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian niemierzalnych oraz normalizacja poziomu markerów nowotworowych. Wszystkie węzły chłonne muszą mieć wymiary niepatologiczne (< 10 mm w krótkiej osi).*
Nie CR/Nie PD**	Utrzymywanie się jednej lub większej liczby zmian niemierzalnych i/lub poziomu markerów nowotworowych ponad normę.
PD – progresja choroby	Pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

*kryterium dodane w wersji 1.1

**niekompletna odpowiedź/stabilna choroba wg kryteriów RECIST 1.0

Tabela 27. Kryteria odpowiedzi – odpowiedź ogólna

Rodzaj odpowiedzi	Definicja		
	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Wystąpienie nowej zmiany
CR – odpowiedź całkowita	CR	CR	NIE
PR – odpowiedź częściowa	CR	Nie CR/Nie PD*	NIE
	CR	Brak oceny**	NIE
	PR	Nie PD lub brak oceny**	NIE
SD – stabilna choroba	SD	Nie PD lub brak oceny**	NIE
PD – progresja choroby	PD	Każda odpowiedź	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	PD	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	TAK
Brak oceny**	Brak oceny wszystkich zmian	Nie PD	NIE

*wg kryteriów RECIST 1.0 niekompletna odpowiedź/SD

**Kryteria RECIST 1.0 nie przewidywały braku oceny

Źródło: RECIST 1.0, RECIST 1.1

11.4. Program lekowy B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu (mutacja w genie EGFR) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu (mutacja w genie EGFR)</p> <p>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified – NOS); <p>1.2. obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor – EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>1.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. 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</p>	<p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR oraz ALK lub ROS1) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD1 lub PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie EGFR, co uzasadniają wytyczne postępowania diagnostycznego); morfologia krwi z rozmazem; oznaczenia stężenia kreatyniny; oznaczenie stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1; test ciężarowy u kobiet w wieku rozrodczym; elektrokardiografia (EKG); badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej. <p>2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; oznaczenia stężenia kreatyniny; oznaczenie stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1; EKG. oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku aletynibu

<p>potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>1.6. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>1.7. sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>1.8. nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>1.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>1.11. czynności wątroby umożliwiające leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania erlotynibu lub gefitynibu lub afatynbu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.14. wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania – dotyczy jedynie stosowania afatynibu lub erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia;</p> <p>1.15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów) - dotyczy stosowania erlotynibu lub gefitynibu w drugiej linii leczenia;</p> <p>1.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub</p>		<p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych z wyjątkiem badań czynnościowych tarczycy, które powinny być wykonywane co 8 tygodni. W przypadku pembrolizumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 6-12 tygodniowych. W przypadku atezolizumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych.</p> <p>W przypadku nintedanbu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni).</p> <p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetaksemem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.</p> <p>W przypadku alektynibu oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej powinno być wykonywane co 2 tygodnie w ciągu pierwszego miesiąca a następnie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</p> <p>a) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>b) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku nintedanbu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni).</p>
--	--	---

<p>gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) – ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR)</p> <p>2.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego NOS; <p>2.2. progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotyn bu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie EGFR;</p> <p>2.3. obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>2.4. 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;</p> <p>2.5. 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;</p> <p>2.6. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>2.7. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>2.8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiąższowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);</p> <p>2.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>2.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>2.11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, 	<p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 9. pkt. 9.1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych – SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ); w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 9. pkt. 9.1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
--	--

<p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>2.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynybu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>2.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>2.14. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>2.15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>3. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pacjentów z rearanżacją w genie ALK przy wykorzystaniu substancji czynnej:</p> <p>a) kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w drugiej lub trzeciej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu),</p> <p>b) alektynib (rearanżacja genu ALK) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem;</p> <p>3.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka; w przypadku alektynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS</p> <p>3.2. obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej</p>		
---	--	--

<p>hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridisation – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p> <p>3.4. 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;</p> <p>3.5. 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; W przypadku ałektynibu nieobecność objawowych 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;</p> <p>3.6. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>3.7. wiek powyżej 18 roku życia;</p>		
--	--	--

<p>3.8. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>3.9. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznym znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>3.10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>3.11. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>3.12. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>3.13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotyningu lub alektynbu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>3.14. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p>		
<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>4. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) – pembrolizumab (ekspresja PDL1 \geq 50%)</p>		
<p>4.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy);</p> <p>4.2. obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263;</p> <p>4.3. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p>		

<p>4.4. zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;</p> <p>4.5. 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;</p> <p>4.6. 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;</p> <p>4.7. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>4.8. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>4.9. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>4.10. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>4.11. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>4.12. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>4.13. czynność wątroby umożliwiającą leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>4.14. nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>4.15. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>4.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		
--	--	--

5. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem niwolumabu w raku płaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)

- 5.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w przypadku kwalifikowania do leczenia niwolumabem oraz płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym w przypadku kwalifikowania do leczenia atezolizumabem;
- 5.2. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- 5.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 5.4. 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;
- 5.5. 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;
- 5.6. wiek powyżej 18. roku życia;
- 5.7. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 5.8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;

<p>5.9. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>5.10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5.11. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>5.12. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>5.13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>5.14. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>5.15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>5.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>6. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem nintedanibu</p> <p>6.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka;</p> <p>6.2. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>6.3. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach</p>		
---	--	--

<p>obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6.4. 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;</p> <p>6.5. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>6.6. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6.7. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; leczenia (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);</p> <p>6.8. wykluczenie współwystępowania w przeszłości choroby zakrzepowo-zatorowej;</p> <p>6.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6.10. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>6.11. czynność wątroby umożliwiającą leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>6.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu;</p> <p>6.13. wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;</p> <p>6.14. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);</p> <p>6.15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>7. Określenie czasu leczenia w programie</p>		
--	--	--

<p>7.1. Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, alektynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) z zasadami terapii określonymi w punktach 7.1.1., 7.1.2., 7.1.3. oraz b) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 8. <p>7.1.1. Stosowanie leków anti-EGFR (w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia) lub anti-ROS1 lub anti-ALK (w ramach pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia) lub inhibitorów angiogenezy jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>7.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; b) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni) lub w przypadku stosowania nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni). <p>7.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych); b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe 		
---	--	--

<p>podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>7.2. Inhibitory PD1 (pembrolizumab, niwolumab) lub PDL1 (atezolizumab)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) z zasadami terapii określonymi w punktach 7.2.1., 7.2.2., 7.2.3. oraz b) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 8. <p>7.2.1. Stosowanie pembrolizumabu (I linia leczenia), niwolumabu (II linia leczenia) lub atezolizumabu (II linia leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym; b) biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym; c) aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy; d) stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5-krotności wartości stwierdzonej przed leczeniem; e) innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym. <p>7.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; b) w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni). <p>7.2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z 		
--	--	--

<p>objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji miąższu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans – MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>8. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>8.1. wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:</p> <p>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub</p> <p>b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych kryzotynibem albo alektynbem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem lub alektynibem).</p> <p>8.2. pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>8.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. common terminology criteria for adverse events – version 4.03.);</p> <p>8.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu</p>		
---	--	--

<p>objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);</p> <p>8.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>8.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 7.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;</p> <p>8.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>8.8. przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>8.9. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>8.10. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p> <p>9. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</p> <p>9.1. Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>9.2. Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 9.1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>9.3. Pacjenci, o których mowa w pkt. 9.1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.</p> <p>9.4. Pacjenci, o których mowa w pkt. 9.1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p>		
--	--	--