

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



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



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 23 maja 2019 roku

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. Definicja	8
2.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą	9
2.3. Etiologia i patogenezę	15
2.4. Przebieg choroby i rokowanie	15
2.5. Rozpoznanie	17
2.5.1. Diagnostyka	17
2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania	19
2.6. Metody leczenia	22
2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	23
3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ	26
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	29
4.1. Status refundacyjny w Polsce	29
4.2. Rekomendacje finansowe	31
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	33
5.1. Badanie obserwacyjne	33
5.2. Program lekowy	34
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	35
6.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej	35
6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	36
6.2.1. Pilkington 2015	36
6.2.2. Hess 2018.....	38
6.3. Wnioski.....	40
7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE (UNMET MEDICAL NEED) PACJENTÓW Z SCC	41
8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM.....	46
8.1. Populacja docelowa	46
8.2. Interwencja	46

8.3. Komparatory.....	47
8.4. Punkty końcowe.....	49
8.5. Metodyka badań.....	49
9. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	50
9.1. Pembrolizumab.....	50
9.2. Chemioterapia.....	55
9.2.1. Karboplatyna.....	55
9.2.2. Paklitaksel.....	60
10. BIBLIOGRAFIA.....	65
11. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	71
ANEKS A. KWESTIONARIUSZE SŁUŻĄCE DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW.....	73
A.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EORTC QLQ LC13.....	73
A.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-30 [69].....	73
A.3. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 [123].....	75
ANEKS B. REKOMENDACJE FINANSOWE.....	76

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CIS	Cisplatyna
CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DCT	Docetaksel
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
ETO	Etopozyd
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GEM	Gemcytabina
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PAC/nab-PAC	Paklitaksel/Nanocząsteczkowy kompleks paklitakselu z albuminą (<i>Paclitaxel</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)
PS	Stan sprawności (<i>Performance status</i>)
P-CTH	Chemioterapia oparta o pochodne platyny (<i>Platin-based chemotherapy</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
SCC	Niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym (<i>Squamous cell carcinoma/squamous non-small cell lung carcinoma</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TMB	Wysokie obciążenie mutacjami (<i>Tumor mutation burden</i>)
TPS	Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (<i>Tumour proportion score</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z karboplatyną i paklitakselem w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym o określonym odsetku ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:

- $\geq 50\%$,
- 1–49%,
- $< 1\%$.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

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

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

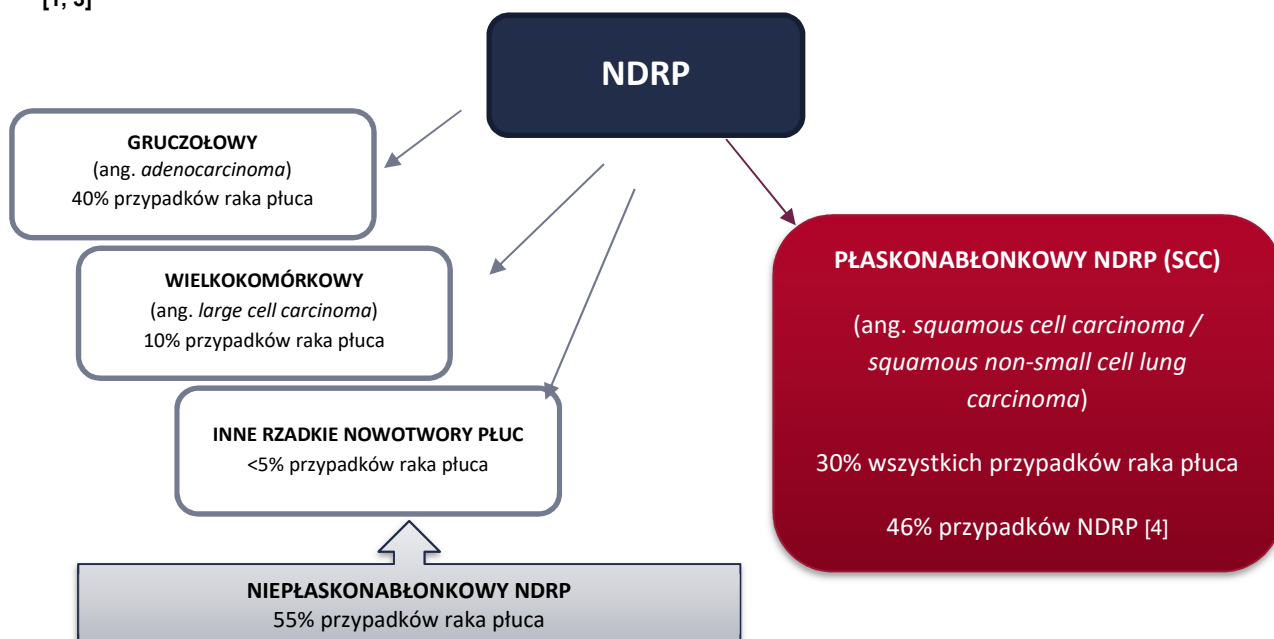
Rak płuca (ang. *lung cancer*; ICD-10: C34) to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. *non-small-cell lung cancer*) stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc, natomiast pozostałe 15% przypadków przypada na raka drobnokomórkowego. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości [1–3].

Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, zgodnie z definicją PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) NDRP dzieli się na następujące typy:

- **typ płaskonabłonkowy (około 30% wszystkich przypadków raków płuca; około 46% przypadków wśród NDRP [4]),**
- typ niepłaskonabłonkowy (około 55% wszystkich przypadków raka płuca, a około 54% wśród NDRP):
 - gruczolakorak (40% wszystkich przypadków raków płuca),
 - rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raków płuca),
 - inne rzadkie nowotwory płuc (około 5% wszystkich przypadków raków płuca, Rysunek 1) [1, 3, 5].

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z NDRP o typie płaskonabłonkowym (SCC, ang. *squamous cell carcinoma/squamous non-small cell lung carcinoma*).

Rysunek 1.
Typy histologiczne NDRP i częstość ich występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca [1, 3]



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

2.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Świat

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i drugim co do częstości u kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 2012 roku na świecie odnotowano 1,8 mln zachorowań na raka płuca. Schorzenie to częściej rozpoznawano u mężczyzn niż u kobiet. Liczba zgonów spowodowana rakiem płuca wynosiła natomiast prawie 1,6 mln (Tabela 1) [6]. Rak płuca występuje częściej w rozwiniętych regionach świata (Europa, obie Ameryki), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka) [7, 8].

Tabela 1.
Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca na świecie w 2012 i 2018 roku (GLOBOCAN 2012, GLOBOCAN 2018) [6, 7]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Liczba przypadków w 2012 roku	Estymowana liczba przypadków w 2018 roku	Liczba przypadków w 2012 roku	Estymowana liczba przypadków w 2018 roku
Kobiety	583 000	725 352	491 000	576 060
Mężczyźni	1 242 000	1 368 524	1 099 000	1 184 947
Ogółem	1 825 000	2 093 876	1 590 000	1 761 007

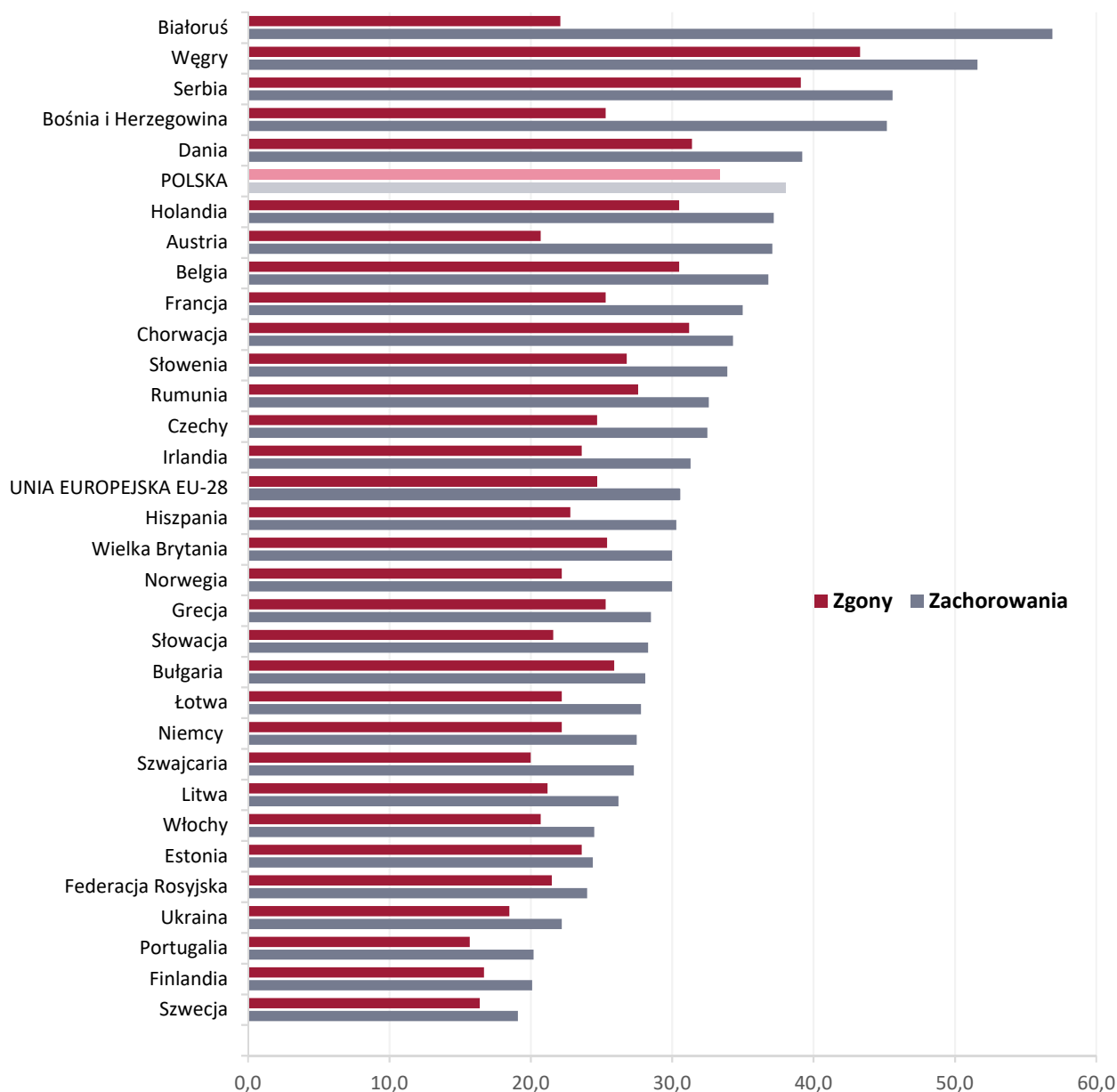
Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w Unii Europejskiej (UE) w 2012 roku odnotowano ponad 312 tys. przypadków zachorowań na raka płuca i ponad 267 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Standaryzowane wiekiem współczynniki wynoszą 30,5/100 tys. osób oraz 24,7/100 tys. osób dla zachorowań i zgonów (Tabela 2) [9]. Do krajów europejskich o wysokim wskaźniku zachorowań i zgonów na raka płuca należą m.in. Węgry, Serbia, Dania, a także Polska (Wykres 1.) [10].

Tabela 2.
Estymowana liczba zachorowań i zgonów na raka płuca w Europie w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [9]

Płeć	Zachorowalność	Zgony
Kobiety	158 196	120 597
Mężczyźni	311 848	267 316
Ogółem	470 039	387 913

Wykres 1.
Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuca w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [10]



Współczynnik standaryzowany (na 100 000 osób)

Polska

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku zachorowania na raka płuca stanowiły 17,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn (II miejsce za rakiem gruczołu krokowego) oraz 9,5% wśród kobiet (III miejsce za rakiem piersi oraz rakiem jelita grubego). Rak płuca stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (odpowiednio 29,3% i 17,1% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi) [11, 12].

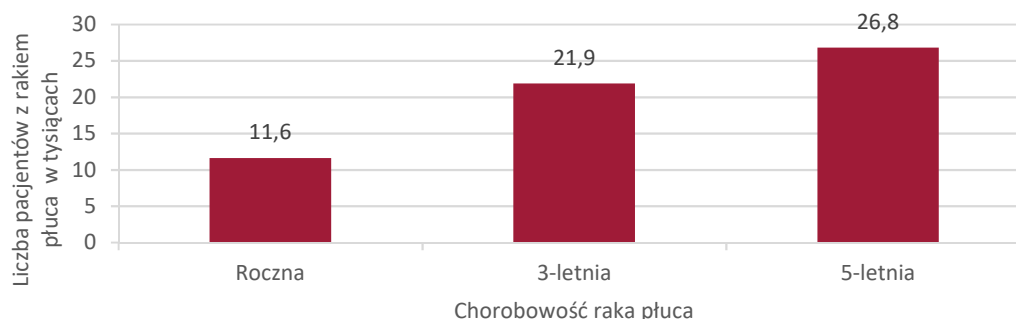
W 2016 roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano ponad 14 tys. zachorowań na raka płuca wśród mężczyzn oraz prawie 8 tys. przypadków zachorowań wśród kobiet. W tym samym roku odnotowano ponad 16 tys. zgonów spowodowanych rakiem płuca u mężczyzn oraz prawie 8 tys. u kobiet (Tabela 3) [11, 12]. Natomiast według danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) w 2012 roku w Polsce roczna, 3- i 5-letnia chorobowość¹ związana z rakiem płuca wynosiła odpowiednio 12 tys., 22 tys. i 27 tys. osób (Wykres 2) [13, 14].

W oparciu o przewidywania GLOBOCAN oszacowano, że w Polsce w 2018 roku liczba zachorowań na raka płuca wyniesie ponad 28 tys., a liczba zgonów ponad 26 tys. (Tabela 4). Oszacowano ponadto, że 5-letnia chorobowość raka płuca wyniesie ponad 30 tys. osób (Tabela 5) [9, 15].

Tabela 3.
Zachorowania i zgony z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2016 roku (KRN) [11, 12, 16, 17]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków raka płuca ogółem	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków raka płuca ogółem
Kobiety	19,1/100 000	7 730	17,8/100 000	7 635
Mężczyźni	44,4/100 000	14 466	48,6/100 000	16 177
Ogółem	30,0/100 000	22 196	30,8/100 000	23 812

Wykres 2.
Chorobowość jednoroczna, 3- i 5-letnia na nowotwór płuca w Polsce w 2012 roku (PTO, WHO) [14]



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

Tabela 4.
Estymowana liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [9, 15]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków raka płuca ogółem	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków raka płuca ogółem
Kobiety	24,5/100 000	10 588	21,2/100 000	9 374
Mężczyźni	52,7/100 000	17 995	49,5/100 000	17 135
Ogółem	36,5/100 000	28 583	33,2/100 000	26 509

¹ Chorobowość – liczba osób (lub odsetek populacji) żyjących w danej chwili (lub okresie) z rozpoznaną chorobą [13, 14].

Tabela 5.
Estymowana liczba pacjentów z rakiem płuca (chorobowość 5-letnia) w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [9, 15]

Płeć	Chorobowość 5-letnia
	Liczba przypadków raka płuc ogółem
Kobiety	12 544
Mężczyźni	17 892
Ogółem	30 436

Dostępne są także dane dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc) udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) na potrzeby przygotowania analiz weryfikacyjnych dla:

- niwolumabu (Opdivo) – data publikacji marzec 2017 roku,
- ozymertynybu (Tagrisso) – data publikacji maj 2017 roku,
- alektynybu (Alecensa) – data publikacji wrzesień 2018 roku,
- cerytynybu (Zykadia) – data publikacji październik 2018 roku [18–21].

Należy jednak mieć na uwadze, że dane te dotyczą wszystkich pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34, tj. obejmują pacjentów bez względu na stadium zaawansowania i linię leczenia, w tym również pacjentów stosujących opiekę paliatywną oraz nieleczonych (Tabela 6) [18–21].

Dostępne są również dane dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc) określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne dostępne w analizie weryfikacyjnej dla atezolizumabu (Tecentriq) opublikowanej w marcu 2018 roku przez AOTMiT, dostarczone przez NFZ (Tabela 6) [22].

Tabela 6.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [18, 22]

Źródło (rok publikacji)	2012 rok	2013 rok	2014 rok	2015 rok	2016 rok	2017 rok
AWA Tecentriq (2018)* [22]	x	x	2 165	3 160	3 662	2 689 ^a
AWA Zykadia (2018) ^b [21]	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229
AWA Alecensa (2018) ^b [20]						
AWA Tagrisso (2017) ^c [18]	72 360	73 657	75 564	77 059	77 472	x
AWA Opdivo (2017) ^c [19]						

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

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

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

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

Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca wśród chorych z NDRP przeanalizowano na podstawie 4 publikacji obejmujących polskich pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca: Adamowicz 2017, Socha 2013, Kasprzyk 2015 i Opoka 2013 (Tabela 7). Średni odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca z tych badań wynosi 46,3% [4].

Tabela 7.
Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc wśród przypadków NDRP – dane z polskich badań [4]

Publikacja	N	Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc
Adamowicz 2017	191	44,50%
Socha 2013	65	44,62%
	173	43,93%
Kasprzyk 2015	135	50,37%
Opoka 2013	69	50,72%
Średnia ważona		46,3%

Dane odnoszące się do poziomu ekspresji białka PD-L1 w komórkach NDRP, będącego czynnikiem predykcyjnym leczenia opartego na przeciwciałach anti-PD1 i anti-PD-L1 są ograniczone, co można tłumaczyć faktem, że pomiary ekspresji PD-L1 dokonuje się od niedawna. Dostępne dane wskazują, że ekspresja PD-L1 w przynajmniej 1% komórek występuje u około 61–66% pacjentów z NDRP, a w przypadku SCC u około 63% (Tabela 8).

Tabela 8.
Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu

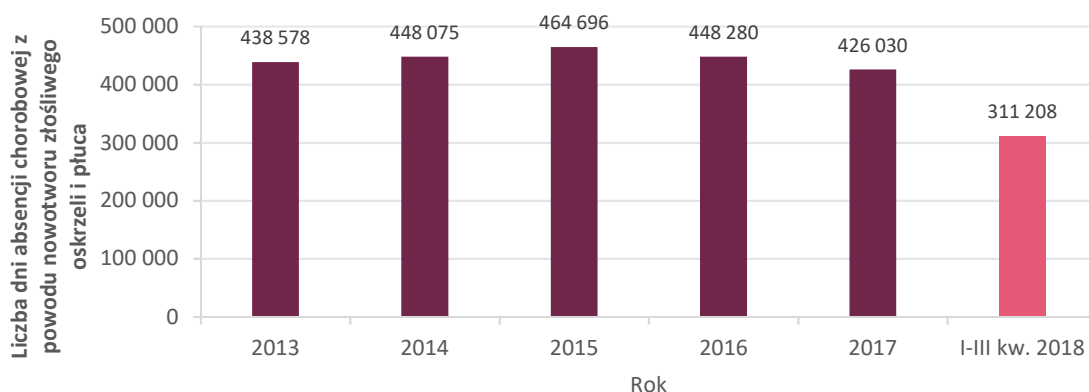
Publikacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
	≥1% komórek	1–49% komórek	≥50% komórek
NDRP			
McLaughlin 2016 [23]		Ogółem: 25%	
D’Incecco 2015 [24]		Ogółem: 45%–50%	
Garon 2015 [25]	61%	38%	23%
ASCO Annual Meeting 2015 [26]		Ogółem 71%	
Velcheti 2014 [27]		Ogółem: 25-36%	
Herbst 2016 [28]	66%	38%	28%
Reck 2016 [29]	bd	bd	30%
SCC			
Paz-Ares 2018 [30]	63%	37%	26%

Szczegółowe oszacowania odnośnie do liczebności populacji docelowej przedstawiono w ramach analizy wpływu na budżet [4].

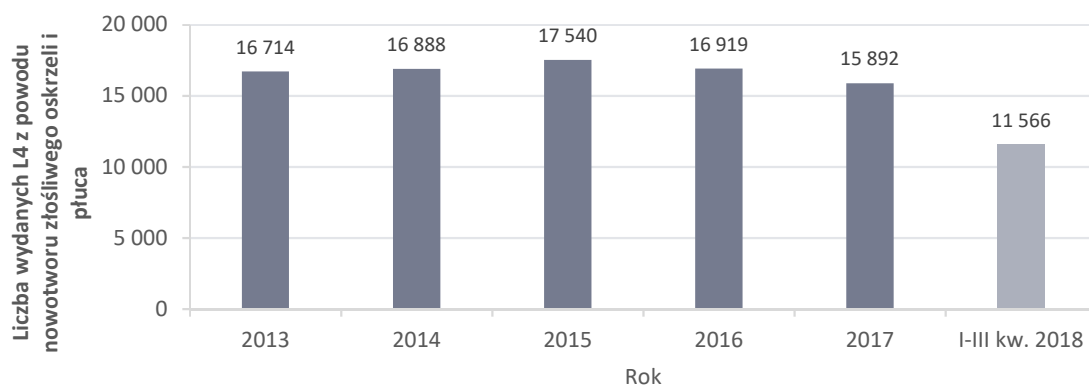
Wysokie wskaźniki epidemiologiczne związane z NDRP (w tym i SCC) sprawiają, że nowotwór ten ma duży wpływ na ponoszone koszty, m.in. związane z leczeniem pacjentów, czy koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych [31]. Nowotwór ten wiąże się również z obniżeniem jakości życia pacjentów, zależnym od stadium zaawansowania choroby oraz zastosowanego leczenia powodującego wystąpienie zdarzeń niepożądanych. W zaawansowanym, przerzutowym stadium raka płuca niezmiernie istotne dla pacjentów jest nie tylko zapewnienie dłuższego przeżycia, ale poprawa lub przynajmniej nie pogorszenie jakości życia w związku z terapią [32, 33].

Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) pozyskanych z raportów o absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS liczba dni w latach 2013–2017, w ciągu których pracownik nie przyszedł do pracy z powodu nowotworu złośliwego oskrzeli i płuca (dla rozpoznania ICD-10 C34, Wykres 3) wynosiła od 426 tys. do 465 tys. [34]. Liczba zaświadczeń lekarskich (druk L4) wydanych pacjentom z nowotworem złośliwym oskrzeli i płuca (dla rozpoznania ICD-10 C34) wyniosła od 16 tys. do 17,5 tys. (Wykres 4) [34].

Wykres 3.
Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca dla rozpoznania ICD-10 C34 wg danych ZUS [34]



Wykres 4.
Liczba zaświadczeń lekarskich (druk L4) wydanych osobom chorym na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca dla rozpoznania ICD-10 C34 wg danych ZUS [34]



2.3. Etiologia i patogeneza

Rak płuca rozwija się z komórek nabłonkowych w wyniku aktywacji onkogenów lub inaktywacji genów supresorowych [35, 36]. SCC lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach oraz powstaje w wyniku płaskonabłonkowej metaplazji nabłonka gruczołowego wyściełającego oskrzela. Rozwój naciekającego SCC poprzedza dysplazja nabłonka oskrzela, a następnie rak śródnabłonkowy (ang. *carcinoma in situ*) [1, 37]

Najbardziej znanym czynnikiem wpływającym na zachorowanie na raka płuca, w tym przede wszystkim na SCC, jest czynne lub bierne palenie tytoniu (działanie rakotwórcze składników dymu tytoniowego). SCC jest bardzo silnie związany z paleniem papierosów [1, 37, 38]. Nałóg nikotynowy 20-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu płuca. Eksperci szacują, że ok. 9 mln Polaków jest uzależnionych od papierosów. Palenie papierosów jest przyczyną 87%–91% zachorowań na raka płuca u mężczyzn i 57%–86% u kobiet. Ryzyko wystąpienia raka płuca jest ściśle związane z liczbą wypalanych dziennie papierosów oraz długością trwania nałogu. Połowa osób uznanych za wieloletnich palaczy umiera o ok. 20–25 lat wcześniej niż osoby niepalące. Zgodnie z badaniami, palenie papierosów wpływa także negatywnie na osoby niepalące. Bierne palenie podnosi ryzyko zachorowania na raka płuca o jedną czwartą, zwiększa także zagrożenie rakiem krtani i przełyku [5, 39–41].

Do innych, zewnątrzpochodnych czynników wpływających na ryzyko raka płuc należy również ekspozycja na fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe, do których należą: radon, nikiel, chrom, arsen, azbest i związki węglowodorowe [5]. Na zwiększone ryzyko wystąpienia raka płuca wpływa także zły stan powietrza. Według badań organizacji HEAL Polska (ang. *Health and Environment Alliance*) wysoki poziom stężenia pyłu zawieszonego (mieszaniny związków organicznych i nieorganicznych potocznie nazywanej smogiem) pochodzącego z palenisk oraz ruchu samochodowego jest przyczyną co 8. zachorowania na raka płuca w Polsce [42, 43]. Do czynników genetycznych wpływających na zachorowanie na raka płuca zalicza się polimorfizm genów odpowiedzialnych za metabolizm czynników rakotwórczych oraz za systemy naprawcze DNA [1]. Czynniki genetyczne mają jednak mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca.

2.4. Przebieg choroby i rokowanie

Rak płuca długo przebiega w sposób bezobjawowy, czego skutkiem jest częste rozpoznawanie choroby w późnym stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe) [44]. W przebiegu raka płuca najczęściej występuje długotrwały kaszel lub zmiana charakteru obecnego kaszlu. Pojawia się także uczucie duszności, świszczący oddech, a w kolejnych etapach chrypka i krwioplucie. Objawom tym towarzyszy szybkie męczenie się, utrata masy ciała i apetytu [31]. W przebiegu SCC często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym, nierzadko powstaje również centralna martwica guza przypominająca ropień płuc [1, 37, 38]. SCC może rozprzestrzeniać się do innych organów m.in. do mózgu, kręgosłupa i innych kości, nadnerczy czy wątroby. W przebiegu SCC częste jest występowanie schorzeń współistniejących – przewlekłej

obturacyjnej choroby płuc oraz chorób sercowo-naczyniowych [37]. Szczegółowy opis objawów raka płuca przedstawiono poniżej (Rysunek 2).

Obniżenie jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca związane jest głównie z występowaniem uciążliwych objawów choroby. Dodatkowy wpływ na obniżenie jakości życia mają choroby współtowarzyszące, zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem, a także pośrednio złe rokowanie pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca. Poza pogorszeniem funkcjonowania w aspekcie fizycznym dochodzi do pogorszenia sfery psychicznej i społecznej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuca często odczuwają izolację społeczną, pogorszony nastrój i problemy emocjonalne. Na problemy sfery psychicznej i społecznej duży wpływ ma pogorszenie warunków finansowych pacjentów, co jest spowodowane wydatkami związanymi z leczeniem, a także z rezygnacją lub ograniczeniem aktywności zawodowej. Uwzględniając pogorszenie jakości życia pacjentów z rakiem płuca zaleca się poza opieką medyczną także wsparcie psychologiczne chorych i ich rodzin [45].

Rysunek 2.
Objawy raka płuca [44]

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

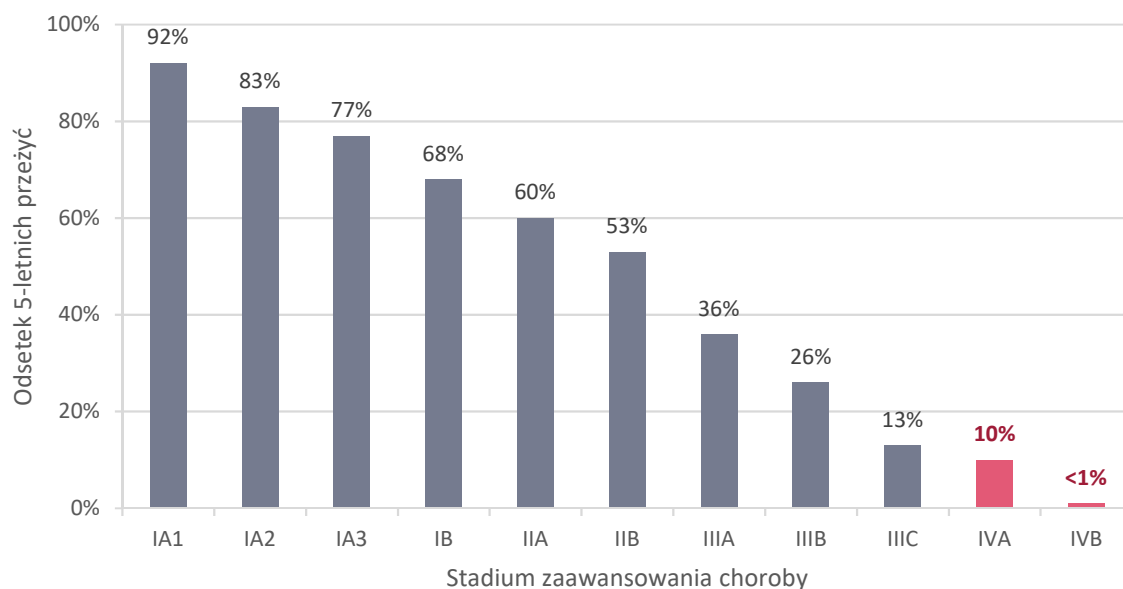
Rak płuca uważany jest za jeden z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a wśród pacjentów z IV stadium zaawansowania – stan sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta [46, 47]. Według szacunków Narodowego Instytutu Onkologii (ang. *National Cancer Institute*), Amerykańskich Centrów leczenia raka (ang. *Cancer Treatment Centers of America*), raka płuca w IV stadium zaawansowania rozpoznaje się u około 40 do 80% (średnio u 60% pacjentów) w momencie diagnozy NDRP [32, 48, 49]. Najbardziej niekorzystnym rokowaniem charakteryzuje się przerzutowy NDRP w stadium zaawansowania IVB obejmujący występowanie przerzutów pozaklatkowych w jednym lub większej ilości narządów, który jest

często trudny do leczenia i wymaga bardziej agresywnej terapii miejscowej skojarzonej z terapią systemową. Przerzutowy NDRP w stadium zaawansowania IVA charakteryzuje się nieco lepszym rokowaniem w porównaniu do przerzutowego NDRP w stadium IVB. Jest to związane z faktem, że w stadium zaawansowania IVA przerzuty występują jedynie w obrębie płuc lub przerzuty pozaklatkowe występują co najwyżej w jednym narządzie (mniejsze obciążenie chorobą w stadium IVA) [50]. Odsetek pacjentów z NDRP z 1-rocznym i 3-letnim przeżyciem wynosi odpowiednio 23% i 19% dla stadium IVA oraz 10% i 4% dla stadium IVB. Natomiast odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem wynosi <1% dla stadium IVB i 10% dla stadium IVA (Wykres 5) [50–52].

Rokowanie pacjentów z SCC jest gorsze w porównaniu z innymi typami histologicznymi NDRP z uwagi na centralną lokalizację raka, wysoki wskaźnik chorób współistniejących i genetyczną złożoność choroby [37].

Wykres 5.

Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji AJCC 8. edycja [51, 52]



2.5. Rozpoznanie

2.5.1. Diagnostyka

Rozpoznanie raka płuca jest poprzedzone zebraniem dokładnego wywiadu od pacjenta w kierunku objawów i oceny czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy, a także przeprowadzeniem badania przedmiotowego. Następnie wykonuje się badania obrazowe tj. badanie rentgenowskie (RTG) i tomografię klatki piersiowej (TK). Ostatecznej diagnozy raka płuca oraz określenia typu histologicznego dokonuje się na podstawie oceny obrazu mikroskopowego, do której materiał uzyskuje

się poprzez pobranie płwociny lub poprzez wykonanie biopsji guza. Wśród możliwych do przeprowadzenia rodzajów biopsji płuca wyróżnia się:

- biopsję przez ścianę klatki piersiowej (w przypadku zmian obwodowych najbardziej odpowiednią jest biopsja transtorakalna pod kontrolą obrazu tomografii komputerowej),
- biopsję endoskopową pod kontrolą ultrasonografu (szczególnie przydatna w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia) [1, 5, 44].

Biopsja uznawana jest za inwazyjną metodę diagnostyczną, której przebieg wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak pojawiająca się w 30% przypadków odma opłucnowa, a także krwiopłucie, bolesność i/lub krwiak w miejscu wkłucia, porażenie nerwu międzyżebrowego, krwawienie do jamy opłucnej, zator powietrzny płuca i rozsiew nowotworowy w kanale wkłucia [53].

W przypadku, gdy obraz mikroskopowy nie pozwala na dokładne określenie typu histologicznego raka płuca zaleca się zastosowanie metod immunohistochemicznych z wykorzystaniem odpowiedniego panelu przeciwciał, dla pacjentów z SCC w sytuacjach wątpliwych obraz mikroskopowy powinien być uzupełniony o panel przeciwciał p63 lub p40 i CK5/6 [5].

Niezbędnym elementem diagnostyki raka płuca, wpływającym w późniejszym etapie na wybór właściwego leczenia, jest także określenie stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* inaczej znana jako WHO-Zubroda) lub wg skali Karnofsky'ego (Tabela 9) [1, 5].

Diagnostyka raka płuca powinna także uwzględniać badania molekularne. Przy kwalifikowaniu pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR niezbędna jest ocena stanu genu EGFR (obecność aktywującej mutacji), w przypadku oceny możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK zalecane jest przeprowadzenie badań w kierunku rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK). Natomiast przy kwalifikowaniu pacjentów do stosowania immunoterapii (pembrolizumabu) w diagnostyce wymagane jest określenie poziomu ekspresji PD-L1 [5, 46]. Poszukiwanie mutacji w genach EGFR oraz ALK nie ma jednak uzasadnienia w przypadku rozpoznania SCC, gdyż ich występowanie nie jest charakterystyczne dla tego podtypu histologicznego NDRP [5, 38, 54–56].

W przypadku oceny poziomu ekspresji PD-L1, pobrany w trakcie biopsji materiał (utrwalony w formalinie i zatopiony w bloczku parafinowym) bada się poprzez wykorzystanie techniki immunohistochemii (podanie przeciwciała anti-PD-L1 przeciwko poszukiwanym składnikom preparatu tj. podanie koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub Ventana SP263). Wykonując test na obecność PD-L1 niezbędne jest uzyskanie preparatu zawierającego minimum 100 żywych komórek nowotworowych. Może być on przeprowadzony w trakcie pierwotnej diagnostyki, jak i w okresie pomiędzy stosowaniem kolejnych linii leczenia [57].

Tabela 9.
Skala ECOG i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [1, 58]

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

2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania

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

- cecha T – guz pierwotny,
- cecha N – regionalne węzły chłonne,
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów (Tabela 10) [5, 52].

Oparta na systemie TNM ocena raka płuca jest podstawą do określenia stopnia zaawansowania [5, 52]. Stadium IV obejmuje pacjentów z obecnością przerzutów odległych (M1).

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

- wersja 7. – Międzynarodowej Unii Walki z Rakiem (UICC, ang. *Union for International Cancer Control*) obowiązująca od 2010 roku,
- wersja 8. – Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC, ang. *American Joint Committee on Cancer*) obowiązująca od 2018 roku (Tabela 10, Tabela 11) [5, 52].

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

- zmieniono definicję stadiów IIA, IIIA, IIIB,
- wyodrębniono i zdefiniowano stadia: IA1, IA2, IA3, IIIC oraz IVA i IVB [5, 52].

Tabela 10.

Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [5, 52]

Cecha	Charakterystyka	
	Edycja 7.	Edycja 8.
Cecha T		
X	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek w płwocinie lub wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>	Rak <i>in situ</i> Rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (SCIS) Rak gruczolowy <i>in situ</i> (AIS): rak gruczolowy (o średnicy nie większej niż 3 cm) z komponentem lepidycznym
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych: • a) Guz o średnicy nie większej niż 2 cm • b) Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez widocznych w bronchoskopii cech naciekania bardziej proksymalnie do oskrzela pławego (tj. bez naciekania oskrzeli głównych): • T1mi: Minimalnie inwazyjny gruczolakorak: rak gruczolowy (o średnicy nie większej niż 3 cm) z dominującym komponentem lepidycznym i naciekaniami o średnicy nie większej niż 5 cm • T1a: Guz o średnicy nie większej niż 1 cm. W kategorii T1a klasyfikowany również rzadko występujący powierzchniowy, rozprzestrzeniający się guz każdej wie kości, którego inwazyjny komponent ogranicza się do ściany oskrzela, ale może rozciągać się proksymalnie do oskrzeli głównych. • T1b: Guz o średnicy większej niż 1 cm, ale nie większej niż 2 cm • T1c: Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm
T2	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: • zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, • naciekanie opłucnej trzewnej, • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca. T2a: Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm T2b: Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: • zajęcie oskrzela głównego bez względu na odległość od ostrogi głównej, bez zajęcia ostrogi głównej, • naciekanie opłucnej trzewnej, • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc spowodowane zamknięciem oskrzela dochodzące do okolicy wnęki lub obejmujące część lub całe płuco, T2a: Guz o średnicy nie większej niż 4 cm lub jeśli rozmiar guza nie może być ustalony T2b: Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: • ściana klatki piersiowej, przepona, nerw przeponowy, opłucna śródpiersiowa, osierdzie. lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca	Guz o średnicy większej niż 5, ale nie większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: • opłucna ścienna, ściana klatki piersiowej (włącznie z guzem szczytu płuca), nerw przeponowy, osierdzie, lub obecność innych zmian guzowatych w tym samym płacie co guz pierwotny

Cecha	Charakterystyka	
	Edycja 7.	Edycja 8.
T4	<p>Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, kręgi, ostroga główna <p>lub</p> <p>Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca.</p>	<p>Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przepona, śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, kręgi, ostroga główna, obecność innych zmian guzowatych w innym płacie po tej samej stronie co guz pierwotny
Cecha N		
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych i/lub węzkowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych i/lub węzkowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/ lub rozwidlenia tchawicy	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/ lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowym po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowym po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
Cecha M		
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych	x
M0	Nieobecność przerzutów odległych	Nieobecność przerzutów odległych
M1	<p>Obecność przerzutów odległych:</p> <p>M1a: Zmiany satelitarnie w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia,</p> <p>M1b: Przerzuty w odległych narządach</p>	<p>Obecność przerzutów odległych:</p> <p>cM1a: Zmiany satelitarnie w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia,</p> <p>cM1b: Przerzut pozakłatkowy w jednym narządzie (w tym zajęcie jednego nieregionalnego węzła)</p> <p>cM1c: Liczne przerzuty pozakłatkowe w jednym lub więcej narządach</p> <hr/> <p>Obecność przerzutów odległych, potwierdzonych mikroskopowo:</p> <p>pM1a: Zmiany satelitarnie w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia potwierdzonych mikroskopowo,</p> <p>pM1b: Przerzut pozakłatkowy w jednym narządzie (w tym zajęcie jednego nieregionalnego węzła) potwierdzony mikroskopowo,</p> <p>pM1c: Liczne przerzuty pozakłatkowe w jednym lub więcej narządach potwierdzone mikroskopowo</p>

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

Tabela 11.
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [5, 52]

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

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

2.6. Metody leczenia

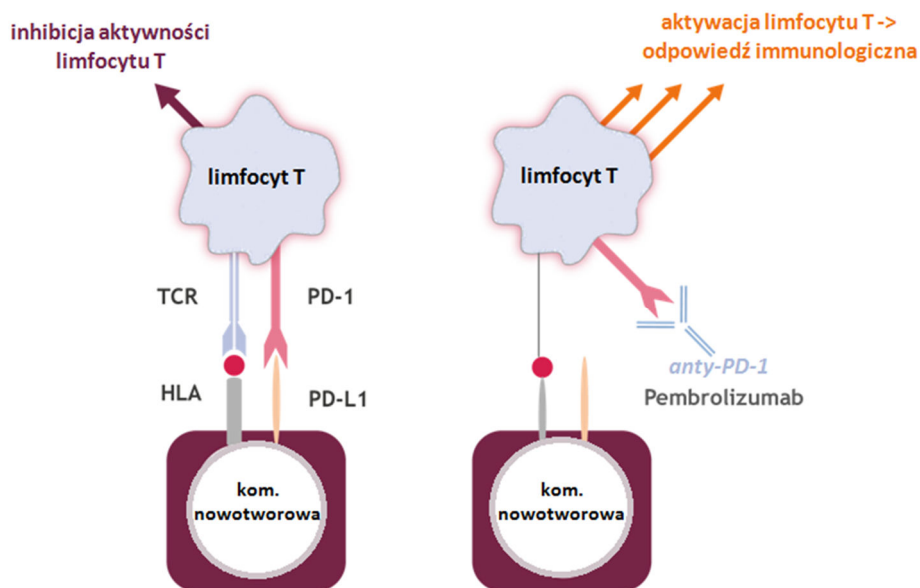
Leczenie raka płuca jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania nowotworu oraz innymi czynnikami, takimi jak stan sprawności pacjenta czy występowanie wskaźników predykcyjnych (mutacje, ekspresja szczególnych białek na powierzchni komórek). Leczenie systemowe przerzutowego raka płuca (IV stadium zaawansowania)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

Zastosowanie chemioterapii (CTH) w leczeniu raka płuca możliwe jest u pacjentów w dobrym stanie sprawności, z prawidłową masą ciała i bez chorób współistniejących. Standardowe leczenie I linii SCC obejmuje dwulekowe schematy złożone z pochodnej platyny (cisplatyny lub karboplatyny) w połączeniu z innym lekiem cytostatycznym III generacji (P-CTH), takim jak: paklitaksel, gemcytabina, winorelbina lub docetaksel [5, 55, 59].

W przypadku obecności mutacji w genie EGFR lub rearanżacji ALK w pierwszej kolejności stosuje się leki celowane molekularnie, m.in. w przypadku obecności mutacji EGFR erlotynib lub gefitynib lub ozymertynib, a w przypadku rearanżacji ALK kryzotylinib. Należy jednak podkreślić, że ww. aberracje cytogenetyczne występują w raku niepłaskonabłonkowym, niestanowiącym populacji docelowej niniejszej analizy.

W leczeniu przerzutowego raka płuca (stadium IV) stosuje się także immunoterapię z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, m.in. pembrolizumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią), których działanie polega na wiązaniu się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, co powoduje zablokowanie ich interakcji z ligandami PD-L1 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. U pacjentów nieleczonych receptor PD-1 po połączeniu z ligandem PD-L1 przekazuje sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez połączenie z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywność limfocytów T, umożliwiając ich działanie przeciwnowotworowe (Rysunek 3) [35, 36, 60, 61].

Rysunek 3.
Schemat działania pembrolizumabu [61]



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

2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

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

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,
- TTP (*time to progression*) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, [62]

- TTR (*time to response*) – czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby [63].

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

- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SDi (*stable disease*) – stabilizacja choroby,
- DCR (*disease control rate*) – odsetek pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby tj. stwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub ustabilizowanie się choroby (CR + PR + SDi) [63].

Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana jest najczęściej w oparciu o kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Stosowanie kryteriów oceny RECIST zapewnia ustandaryzowanie uzyskanych wyników oraz łatwą komunikację ośrodków, w których prowadzona jest dana terapia przeciwnowotworowa. Stosowanie kryteriów RECIST możliwe jest u pacjentów, u których przeprowadzono badania obrazowe tj. RTG, TK lub MRI (Tabela 12) [63, 64].

Tabela 12.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [63, 64]

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

Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne to zazwyczaj cząsteczki, które poza swoim skutecznym działaniem przeciwnowotworowym mogą wywoływać zdarzenia niepożądane, dlatego w ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej [65].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 4.0 została opracowana w 2010 roku [66].

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

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [67–69].

Uzupełnieniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przy ocenie jakości życia pacjentów z rakiem płuca jest kwestionariusz EORTC QLQ-LC13. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 obejmuje objawy lub problemy specyficzne dla raka płuca tj. w zakresie funkcjonowania układu oddechowego, występowania kaszlu, wykrztuszania krwi, występowania zadyszki w czasie odpoczynku i wysiłku, bólu w obrębie jamy ustnej lub języka, problemów z połykaniem, odczuwania mrowienia w rękach lub stopach, wypadania włosów oraz bólów w klatce piersiowej, ramieniu lub barku i w innych częściach ciała [70].

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

3. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 13 opracowań zawierających zalecenia dotyczące uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym SCC. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia SCC

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca, opłucnej oraz śródpiersia	2019	[71]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym raku płuca (w IV stopniu zaawansowania)	2019	[55, 72]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania necytumumabu w leczeniu uprzednio nieleczzonego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym.	2016	[73]
	Ocena skuteczności stosowania pembrolizumabu w leczeniu uprzednio nieleczzonego przerzutowego raka płuca z ekspresją PD-L1	2018	[74]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca	2019	[75, 76]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia raka płuca	2014	[77]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania	2017	[78]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia raka płuca	2019	[79]
Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w raku płuca w IV stopniu zaawansowania	2013	[80]
Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia dotyczące systemowego leczenia zaawansowanego raka płuca	2016	[81]
Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)	Zalecenia dotyczące immunoterapii zaawansowanego raka płuca	2018	[82]

Leczenie pacjentów z SCC w IV stopniu zaawansowania ma charakter paliatywny.

U pacjentów z przerzutowym SCC, w ramach I linii leczenia systemowego wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie dwulekowych schematów zawierających pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem III generacji. Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 roku wskazują, że w SCC obie dostępne pochodne platyny traktowane są równorzędnie, z zastrzeżeniem że

karboplatyna zalecana jest u pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi oraz wówczas gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny.

Leki III generacji, które w ramach I linii leczenia przerzutowego SCC można połączyć z pochodną platyny i są preferowane przez najnowsze wytyczne to docetaksel, gemcytabina, paklitaksel/nab-paklitaksel oraz winorelbina [55, 71, 72, 75, 76, 79].

Natomiast u pacjentów z SCC obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek zalecaną terapią jest pembrolizumab w monoterapii.

Ponadto najnowsze wytyczne NCCN 2019 oraz ESMO 2019 zalecają stosowanie terapii skojarzonej pembrolizumabem z dwulekowym schematem chemioterapii²:

- o schemat preferowany:
 - pembrolizumab z karboplatyną i paklitakselem/nab-paklitakselem (NCCN 2019, kat. 1; ESMO 2019, kat. IA),
- o schemat dodatkowy:
 - pembrolizumab z cisplatyną i paklitakselem/nab-paklitakselem (NCCN 2019, niższa siła zaleceń: kat. 2A).

Innymi opcjami leczenia wskazywanymi przez najnowsze wytyczne w I linii terapii jest zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, jednakże tylko wśród pacjentów z wysokim obciążeniem mutacjami (TMB, ang. *tumor mutation burden*, ≥ 10 mutacji na megabazę w badanej próbce tkanki/krwi pacjenta, ESMO 2019, kat. IA) oraz atezolizumabu (ESMO 2019, niższa siła zaleceń: kat. IB). Niemniej jednak zarówno niwolumab, jak i atezolizumab nie są opcjami zatwierdzonymi przez EMA w terapii I linii, mają natomiast rejestrację w II linii leczenia NDRP po uprzednim przebyciu CTH [83, 84].

² Pozostałe odnalezione wytyczne nie zawierają rekomendacji w SCC dla terapii pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią prawdopodobnie ze względu na fakt, że zostały opublikowane przed datą rejestracji ww. schematu leczenia lub są obecnie w trakcie oceny ww. schematu leczenia (np. NICE, oczekiwana data wydania rekomendacji/wytycznych: 4 lipca 2019 roku).

Tabela 14.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przerzutowy SCC w I linii leczenia [55, 71–82]

Grupa pacjentów	Terapie zalecane		
	Chemioterapia	Immunoterapia	Immunoterapia skojarzona z CTH
Terapie preferowane			
SCC <70 r.ż., PS 0–1	Schematy dwulekowe ^{*,**} : <ul style="list-style-type: none"> • CRB + DCT/GEM/PAC/nab-PAC/WIN • CIS + DCT/ETO/GEM/PAC/WIN • GEM + DCT/WIN 	Pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w $\geq 50\%$ komórek: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR^a 	Pacjenci niezależnie od statusu PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR + CRB + PAC/nab-PAC
Pozostałe schematy			
SCC <70 r.ż., PS 0–1/0–2	Schematy dwulekowe: <ul style="list-style-type: none"> • CRB + DCT/ETO/GEM/PAC/nab-PAC/WIN • CIS + DCT/GEM/PAC/WIN • GEM + DCT/WIN Jednolekowa CTH: <ul style="list-style-type: none"> • DCT • GEM • PAC • nab-PAC • WIN 	Pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w 1–49% komórek: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR^a Pacjenci bez ekspresji PD-L1, z ekspresją PD-L1 występująca w 1–49% komórek: <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab + ipilimumab (pacjenci z wysokim TMB ≥ 10 mutacji/Mb) 	Pacjenci niezależnie od statusu PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR + CIS + PAC/nab-PAC Pacjenci bez ekspresji PD-L1, z ekspresją PD-L1 występująca w 1–49% komórek: <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab + CRB + nab-PAC
SCC ≥ 70 r.ż., PS 0–1/0–2	Schematy dwulekowe (w tym schematy bez pochodnej platyny, preferowana CRB)	bd	bd
SCC ≥ 70 r.ż., PS 2	Jednolekowa CTH: <ul style="list-style-type: none"> • DCT • GEM • WIN 	bd	bd

*Preferowanym dwulekowym schematem chemioterapii zgodnie z wytycznymi NICE 2019 jest schemat CRB/CIS + GEM/WIN, natomiast zgodnie z zaleceniami polskich ekspresów (Krzakowski 2019) schemat CIS + taksoidy/GEM, a zgodnie z ESMO 2019 schemat CRB + DCT/GEM/PAC/WIN (kat. IA) oraz CIS + DCT/GEM/PAC/WIN (kat. IA).

**Najnowsze wytyczne NCCN 2019 (z 29 kwietnia 2019 roku) wskazują że preferowanymi dwulekowymi schematami chemioterapii są schematy CRB + DCT/GEM/PAC/nab-PAC (kat. I) oraz CIS + DCT/ETO/GEM/PAC (kat. I).

a) Pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w $\geq 50\%$ komórek: PEMBR (kat. I), pacjenci z ekspresją PD-L1 występująca w 1–49%: PEMBR (kat. IIB).

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

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

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

Programy lekowe dla raka płuca (ICD-10 C34)

Program B.63 obejmuje leczenie pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym:

- afatynibem (I i II linia) – z potwierdzeniem obecności mutacji aktywującej EGFR,
- nintedanibem (II linia) [85].

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

- w NDRP niezależnie od podtypu (płasko- i niepłaskonabłonkowy):
 - pembrolizumabu (I linia) – wymagana obecność ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$,
 - atezolizumabu (II linia) – niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1,
- wyłącznie w NDRP płaskonabłonkowym:
 - niwolumabu (II linia) – niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1,
- wyłącznie w NDRP niepłaskonabłonkowym:
 - erlotynibu oraz gefitynibu (I i II linia leczenia) – z potwierdzeniem obecności mutacji aktywującej EGFR,
 - ozymertynibu (II linia leczenia) – z potwierdzeniem obecności mutacji T790M w genie EGFR,
 - kryzotyneribu (I, II lub III linia leczenia) – z potwierdzeniem rearanżacji genów ALK/ROS1 [85].

Zastosowanie większości leków w ramach programów lekowych ograniczone jest do pacjentów z NDRP o podtypach innych niż SCC (afatynib, erlotynib, gefitynib, ozymertynib, kryzotynerib, nintedanib). Z kolei niwolumab i atezolizumab refundowane są w II linii leczenia SCC. Wobec powyższego szczegółowo opisano program lekowy obejmujący monoterapię pembrolizumabem w I linii leczenia NDRP, w ramach którego mogą być leczeni pacjenci z SCC.

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP niezależnie od podtypu (płasko- i niepłaskonabłonkowy), w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS. Szczegółowe kryteria włączenia przedstawiono poniżej (Tabela 15) [85].

Tabela 15.

Kryteria kwalifikacji z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” [85]

Kryteria włączenia
Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie:
<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (SCC i NDRP niepłaskonabłonkowy), • obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w ChPL lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263, • wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, • zaawansowanie kliniczne w stopniu IV, • obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych, • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu, • wiek powyżej 18. roku życia, • sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG, • wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia, • nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa, • czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL, • czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy), • czynność wątroby umożliwiającą leczenie: <ul 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, • nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL, • wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie, • wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego;

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

W ramach katalogu chemioterapii finansowana jest większość leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w SCC (Tabela 16), w tym cisplatyna i karboplatyna oraz chemioterapeutyki III generacji, tj. paklitaksel, docetaksel, gemcytabina i winorelbina [85]. Natomiast nab-paklitaksel nie jest aktualnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 16.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [85, 86]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. Dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
	Cisplatinum Accord	Rp	
Cyklofosfamid	Endoxan	Lp/Rp	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	
Doksorubicyna	Doxorubicin-Ebewe	Rp	B
	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	Lz	

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. Dost.	OD
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	Lz	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Irynotekan	Irinotecan Kabi	Rp	B
	Campto, Irinotecan Accord	Lz	
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	
Lanreotyd	Somatuline Autogel, Somatuline PR	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Lz	B
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa, Mitomycin Accord	Rp	B
Oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord, Sindaxel	Lz	
Pemetreksed^a	Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Alvogen, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Zentiva	Rpz	B
Topotekan	Hycamtin	Rpz	B
	Topotecan medac, Topotecanum Accord	Lz	
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinore bine Accord	Rp	B

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 roku.

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

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w I linii leczenia SCC. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC, AWMMSG), Irlandii (NCPW), Niemczech (IQWiG), Holandii (ZIN), Australii (PBAC), Francji (HAS), Nowej Zelandii (PHARMAC) i w Kanadzie (CADTH). Poniżej zaprezentowano wyniki przeszukania dla przeciwciała anty PD1/PD-L1 – pembrolizumabu (Tabela 17). Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji został przedstawiony w Aneksie (Aneks B).

Agencje NICE, SMC i NCPE oraz CADTH są w trakcie analizowania zasadności finansowania pembrolizumabu skojarzonego z karboplatyną i paklitakselem w I linii leczenia przerzutowego SCC.

AOTMiT, NICE, SMC, NCPE, HAS, CADTH oraz PBAC rekomendują stosowanie monoterapii pembrolizumabem w I linii leczenia przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ bez obecności mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK w tkance nowotworowej. Wszystkie agencje, z wyjątkiem francuskiej HAS, wydały pozytywne rekomendacje warunkowane finansowo [74, 87–92]. Ponadto agencja NICE zawiesiła kwestię oceny finansowania pembrolizumabu w monoterapii I linii NDRP, u pacjentów z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynoszącym $\geq 1\%$ ze względu na decyzję producenta o niedostarczeniu dowodów na ocenę leku w takim wskazaniu [93].

Tabela 17.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia SCC*

Agencja HTA	Państwo	Pembrolizumab (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) ^a	Pembrolizumab + CRB + PAC
AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji)	Polska	PR ^W [87]	BR
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Wielka Brytania	PR ^W [74]	W toku
SMC (Scottish Medicines Consortium)	Szkocja	PR ^W [88]	W toku
AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group)	Walia	BR ^a	BR
NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics)	Irlandia	PR ^W [94]	W toku
HAS (Haute Autorite De Sante)	Francja	PR [89, 90]	BR
ZIN (Zorginstituut Nederland (ang. National Health Care Institute))	Holandia	BR	BR
IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care)	Niemcy	BR	BR
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	Kanada	PR ^W [91]	W toku
PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)	PBAC	PR ^W [92]	BR
PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency)	Nowa Zelandia	BR	BR

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

*Nie prezentowano rekomendacji dla PEMBR w skojarzeniu z pemetreksedem i CTH opartą na związkach platyny, gdyż dotyczą one wyłącznie populacji NDRP o typie niepłaskonabłonkowym.

a) Brak rekomendacji wynikający z oceny terapii podjętej przez NICE.

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Badanie obserwacyjne

Odnaleziono jedno badanie mające na celu ocenę aktualnej praktyki klinicznej w terapii I linii zaawansowanego NDRP (badanie FRAME). W ramach badania prospektywnego od kwietnia 2009 roku do lutego 2011 roku zbierano dane odnośnie do leczenia I linii NDRP uzyskane od lekarzy specjalistów z zakresu onkologii i pulmonologii. Dane pochodziły od specjalistów z 201 ośrodków z 11 krajów europejskich, w tym z 7 polskich ośrodków. Łącznie badanie objęło 1567 chorych, w tym 118 pacjentów z Polski.

Lekarze wypełniali kwestionariusze odpowiadając na pytania dotyczące charakterystyki pacjentów z uprzednio nieleczonym NDRP (zarówno płasko- jak i niepłaskonabłonkowym) oraz wskazywali przypisaną im terapię I linii. Spośród 118 pacjentów, u 112 (95%) zastosowano jeden ze standardowych schematów dwulekowej chemioterapii zawierającej związku platyny oraz winorelbinę (65%), pemetreksed (20%), gemcytabinę (12%) lub paklitaksel (3%). [95].

Ponadto w badaniu FRAME raportowano odsetki pacjentów leczonych ww. schematami z uwzględnieniem podtypu histologicznego NDRP. Z badania wynika, że wśród chorych z SCC stosuje się schematy chemioterapii opartej o zw. platyny oraz winorelbinę (43%), gemcytabinę (41%) i taksany³ (31%), natomiast pemetreksed jest praktycznie niestosowany w SCC (1%, Tabela 18) [95].

Nie odnaleziono nowszych danych obejmujących informacje odnośnie do terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego SCC w Polsce. Należy jednak dodać, że od momentu przeprowadzenia badania nie pojawiły się w Polsce w refundacji w I linii leczenia SCC nowe leki oprócz pembrolizumabu (immunoterapia). Pozwala to przyjąć, że wzajemne relacje pomiędzy poszczególnymi chemioterapeutykami nie uległy zmianie, natomiast co najwyżej u części pacjentów dotychczasową terapię P-CTH zastąpiono PEMBR.

Tabela 18.
Terapie stosowane w I linii leczenia NDRP w zależności od podtypu histologicznego wśród wszystkich pacjentów badania FRAME (lata 2009–2011) [95]

Podtyp NDRP	P-CTH zawierająca GEM	P-CTH zawierająca taksany	P-CTH zawierająca WIN	P-CTH zawierająca PMX
SCC	148/361 (41%)	91/296 (31%)	128/301 (43%)	6/569 (1%)
NDRP niepłaskonabłonkowy	202/361 (56%)	189/296 (64%)	162/301 (54%)	552/569 (97%)
Inny^a	11/361 (3%)	15/296 (5%)	12/301 (4%)	11/569 (2%)

P-CTH – chemioterapia zawierająca związek platyny (ang. *platin-based chemotherapy*)

a) Inne typy NDRP to rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (ang. *adenosquamous carcinoma*, 2%), rak rzeżakowosarkomoidowy (ang. *sarcomatoid carcinoma*, 1%), inny (1%).

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

5.2. Program lekowy

Program lekowy B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” obejmuje wykorzystanie pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP niezależnie od podtypu (płasko- i niepłaskonabłonkowy), w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS (bez ustalonego podtypu) [85].

Refundację leczenia pembrolizumabem w ramach programu B.6 rozpoczęto od maja 2018 roku. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez NFZ w 2018 roku terapię pembrolizumabem otrzymało 230 pacjentów [96].

6. Wstępna analiza kliniczna

6.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej

Analiza wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 3) wykazała, że w terapii I linii przerzutowego SCC zaleca się stosowanie dwulekowych schematów chemioterapii opartych na pochodnej platyny tj. cisplatynie (CIS) lub karboplatynie (CRB) w połączeniu z lekiem III generacji – docetakselem (DCT), gemcytabiną (GEM), paklitakselem/nab-paklitakselem (PAC/nab-PAC) lub winorelbina (WIN).

Ponadto najnowsze wytyczne NCCN 2019 i ESMO 2019 zalecają stosowanie terapii skojarzonych pembrolizumabu z dwulekowym schematem CTH, a preferowanym schematem jest pembrolizumab z karboplatyną i paklitakselem/nab-paklitakselem (PEMBR + CRB + PAC/nab-PAC).

W toku prac nad niniejszą analizą zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dla terapii skojarzonej PEMBR + CRB + PAC/nab-PAC w I linii leczenia przerzutowego SCC (KEYNOTE-407), w którym zastosowano stratyfikację ze względu na rodzaj zastosowanego taksanu w schemacie chemioterapii (PAC vs nab-PAC). Badanie to stanowiło podstawę do zarejestrowania schematu PEMBR + CRB + PAC/nab-PAC w populacji chorych z przerzutowym SCC na terenie Unii Europejskiej.

W badaniu KEYNOTE-407 komparatorem dla ocenianej interwencji był schemat chemioterapii CRB + PAC/nab-PAC. W Polsce ze względu na brak refundacji nab-PAC dostępny jest wyłącznie schemat CRB z PAC. Z kolei analiza aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wykazała, że najczęściej stosuje się schematy złożone z cisplatyny lub karboplatyny skojarzonych z WIN, GEM lub taksanami (PAC, DCT).

W związku z powyższym w ramach wstępnej analizy klinicznej poszukiwano dowodów umożliwiających porównanie skuteczności schematu CRB + PAC (ujętego w badaniu KEYNOTE-407) z pozostałymi schematami standardowej chemioterapii stosowanymi w Polsce tj.:

- CIS + PAC,
- CRB/CIS + DCT,
- CRB/CIS + GEM,
- CRB/CIS + WIN.

W toku analizy odnaleziono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii stosowanych w I linii leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, w tym także SCC:

- Pilkington 2015 [97],
- Hess 2018 [98].

6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

6.2.1. Pilkington 2015

Do przeglądu systematycznego Pilkington 2015 włączono 23 badania RCT obejmujące łącznie 11 183 pacjentów z NDRP, w tym 18 badań RCT obejmujących 7 382 pacjentów z SCC [97]. W przeglądzie Pilkington 2015 zaprezentowano wyniki metaanalizy sieciowej dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do progresji choroby, uwzględniając następujące schematy:

- CRB/CIS + PAC,
- CRB/CIS + DCT,
- CRB/CIS + GEM,
- CRB/CIS + WIN.

Wyniki raportowano dla pacjentów z NDRP niezależnie od podtypu (płasko- i niepłaskonabłonkowy), przy czym należy dodać, że odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w poszczególnych badaniach nie był raportowany (2 badania) lub mieścił się w zakresie 14–52% (16 badań, Rysunek 4) [97]. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnych statystycznie różnic między dwulekowymi schematami chemioterapii zawierającej związku platyny odnośnie do:

- przeżycia całkowitego,
- przeżycia wolnego od progresji,
- czasu do wystąpienia progresji choroby (Tabela 19).

Ponadto w jednym z włączonych badań do przeglądu Pilkington 2015 – badanie Smit 2003 – porównującym schematy chemioterapii CIS + PAC, CIS + GEM oraz PAC + GEM przeprowadzono analizę wieloczynnikową dla OS uwzględniającą m.in. histologię NDRP, stadium zaawansowania choroby, płeć oraz stan sprawności chorych. Na podstawie przeprowadzonej analizy, stwierdzono że efekt terapeutyczny ww. schematów odnośnie do OS jest niezależny od histologii NDRP [99]. Wykazano natomiast, że jedynym znaczącym negatywnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia jest stan sprawności PS2 [99].

Rysunek 4.
Sieci porównań dla OS, PFS i TTP w metaanalizie sieciowej dla NDRP, w tym SCC (Pilkington 2015, 18 RCT) [97]

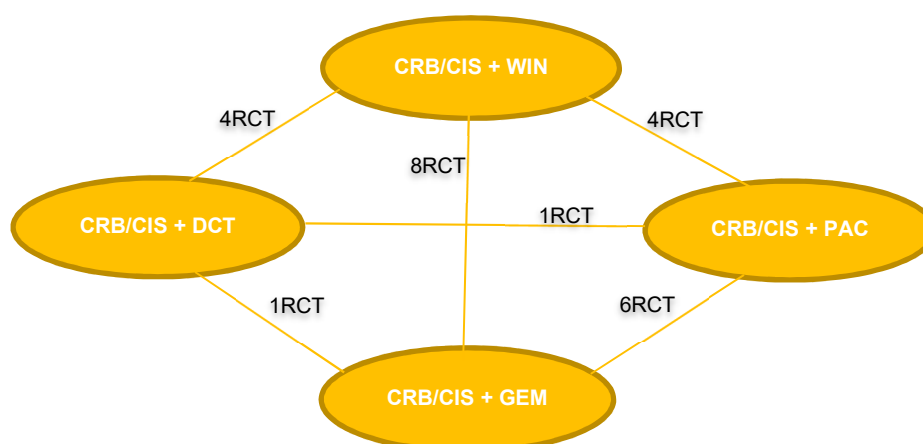


Tabela 19.

Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas do progresji choroby dla porównania dwulekowych schematów chemioterapii zawierających DCT/GEM/PAC/WIN w I linii leczenia pacjentów z NDRP, w tym SCC (metaanaliza badań H2H, metaanaliza sieciowa) [97]

Porównanie	OS, HR [95% CI]		PFS, HR [95% CI]		TTP, HR [95% CI]		
	MA badań H2H	MTC	MA badań H2H	MTC	MA badań H2H	MTC	
CRB/CIS dodany do:	GEM vs WIN	1,08 [0,98; 1,20]	1,09 [0,99; 1,19]	1,09 [0,87; 1,38]	1,06 [0,81; 1,39]	1,03 [0,90; 1,18]	1,02 [0,83; 1,25]
	GEM vs PAC	1,03 [0,94; 1,13]	1,05 [0,96; 1,15]	1,17 [1,00; 1,36]	1,23 [0,94; 1,62]	1,01 [0,90; 1,13]	1,21 [0,73; 1,99]
	GEM vs DCT	1,06 [0,89; 1,28]	1,00 [0,88; 1,13]	1,15 [0,96; 1,37]	1,08 [0,79; 1,45]	bd	0,98 [0,62; 1,52]
	WIN vs PAC	0,98 [0,83; 1,16]	0,96 [0,86; 1,08]	1,52 [1,06; 2,17]	1,16 [0,87; 1,61]	0,90 [0,64; 1,28]	0,99 [0,77; 1,28]
	WIN vs DCT	0,89 [0,78; 1,00]	0,92 [0,81; 1,03]	0,92 [0,74; 1,16]	1,02 [0,78; 1,36]	0,96 [0,64; 1,28]	0,96 [0,65; 1,43]
	PAC vs DCT	0,98 [0,76; 1,27]	0,95 [0,82; 1,10]	0,97 [0,75; 1,24]	0,88 [0,62; 1,21]	bd	0,98 [0,6; 1,55]

H2H – badania bezpośrednio porównujące badaną technologię z odpowiednią interwencją alternatywną (ang. *head to head*); MA – metaanaliza; MTC – metaanaliza sieciowa (ang. *multiple treatment comparison*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze; TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to tumour progression*) definiowany jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby;

6.2.2. Hess 2018

Do przeglądu systematycznego Hess 2018 włączono 35 badań RCT obejmujących łącznie 6 834 pacjentów z NDRP, w tym 12 badań RCT obejmujących 2 902 pacjentów z NDRP, które umożliwiły zbudowanie metaanalizy sieciowej i zawierały wyniki dla przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji choroby [98] (Rysunek 5).

Spośród uwzględnionych w metaanalizie sieciowej schematów, istotne z punktu widzenia wstępnej analizy klinicznej były:

- CRB + PAC,
- CIS + PAC,
- CIS + DCT,
- CRB + GEM,
- CIS + GEM.

Pozostałe schematy dotyczyły leków i ich połączeń niestanowiących aktualnej praktyki klinicznej w Polsce (np. schemat necytumumab dodany do cisplatyny i gemcytabiny). Natomiast schematy CRB + DCT/WIN oraz CIS + WIN nie zostały ujęte w metaanalizie sieciowej z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie analizy ilościowej (np. brak badań, brak wyników HR dla OS, PFS) [98].

Wyniki analizy porównawczej dotyczyły populacji NDRP niezależnie od podtypu (płasko- i niepłaskonabłonkowy), a odsetek pacjentów z SCC w poszczególnych badaniach mieścił się w zakresie 15–100% (w tym 2 badania, w których 100% stanowili pacjenci z SCC, Rysunek 5). [98].

Przeprowadzona metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnych statystycznie różnic między CRB/CIS + PAC, CRB/CIS + GEM oraz CIS + DCT odnośnie do przeżycia całkowitego wśród pacjentów z NDRP leczonych w ramach I linii.

Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę:

- schematu CRB + PAC nad CIS + PAC/DCT oraz CRB + GEM,
- schematu CIS + GEM nad CIS + PAC/DCT oraz CRB + PAC/GEM,
- schematu CIS + DCT nad CIS + PAC oraz CRB + GEM,
- schematu CIS + PAC nad CRB + GEM,

odnośnie do wydłużenia czasu wolnego od progresji wśród pacjentów z NDRP leczonych w ramach I linii (Tabela 20).

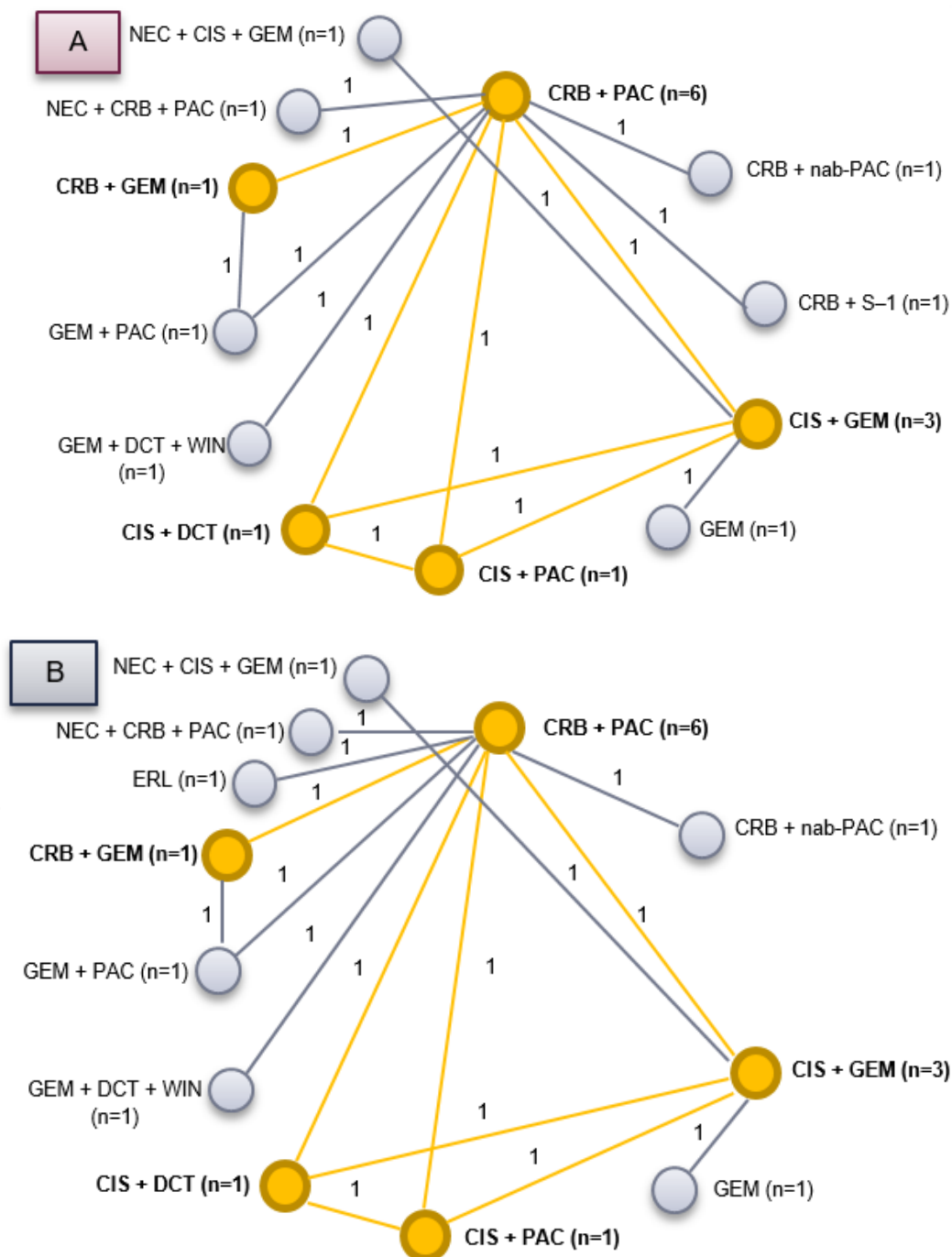
Ponadto w dwóch z włączonych badań do przeglądu Hess 2018 – badanie Hoang 2013 oraz Treat 2010 – przeprowadzono analizę retrospektywną odnośnie do OS i PFS w zależności od histologii NDRP, w której uwzględniono następujące schematy chemioterapii:

- CIS + PAC, CIS + GEM, CIS + DCT i CRB + PAC (Hoang 2013),

- CRB + GEM, CRB + PAC i PAC + GEM (Treat 2010) [100, 101].

Z przeprowadzonych analiz wynika, że efekt terapeutyczny ww. schematów odnośnie do OS i PFS jest niezależny od histologii NDRP [100, 101].

Rysunek 5. Sieci porównań dla OS (część A) oraz PFS (część B) w metaanalizie sieciowej dla NDRP, w tym SCC (Hess 2018, 12 RCT [98])



ERL – erlotynib; NEC – necytumumab

Kolorem żółtym oznaczono sieci porównań istotne z punktu niniejszej wstępnej analizy klinicznej.

Ograniczenie metaanalizy sieciowej: brak wyników wyłączenie dla pacjentów z SCC, korzystano z wyników dla NDRP gdzie SCC mieścił się w zakresie 15–100%. Brak oceny w metaanalizie sieciowej schematów CRB + DCT/WIN oraz CIS + WIN.

Tabela 20.

Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji dla porównania dwulekowych schematów chemioterapii zawierających DCT/GEM/PAC w I linii leczenia pacjentów z NDRP, w tym SCC (metaanaliza sieciowa) [98]

Porównanie	OS, HR [IQR] ^a	PFS, HR [IQR] ^a
	NMA	NMA
Schematy zawierające tylko CIS		
CIS + PAC vs CIS + GEM	1,41 [0,93; 2,16]	1,53 [1,52; 1,54]
CIS + DCT vs CIS + GEM	1,34 [0,85; 2,1]	1,35 [1,34; 1,36]
CIS + DCT vs CIS + PAC	0,94 [0,63; 1,41]	0,90 [0,89; 0,901]
Schematy zawierające tylko CRB		
CRB + GEM vs CRB + PAC	1,36 [0,93; 1,99]	1,35 [1,34; 1,36]
Schematy zawierające CIS lub CRB		
CIS + GEM vs CRB + PAC	0,96 [0,61; 1,54]	0,85 [0,845; 0,86]
CIS + PAC vs CRB + PAC	1,37 [0,92; 2,07]	1,26 [1,26; 1,27]
CIS + DCT vs CRB + PAC	1,30 [0,83; 2,02]	1,11 [1,10; 1,12]
CRB + GEM vs CIS + GEM	1,41 [0,77; 2,56]	1,68 [1,66; 1,70]
CRB + GEM vs CIS + PAC	0,99 [0,56; 1,74]	1,12 [1,11; 1,13]
CRB + GEM vs CIS + DCT	1,05 [0,58; 1,87]	1,28 [1,27; 1,29]

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*)

a) Wartości raportowane w publikacji zaokrąglono do dwóch miejsc po przecinku lub do trzech tam gdzie było to zasadne.

6.3. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej w zakresie stosowanych w Polsce schematów dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z PAC, DCT, WIN lub GEM stosowanych w I linii leczenia NDRP, w tym i SCC, można wnioskować, że pomiędzy analizowanymi schematami chemioterapii brak jest istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów. Natomiast istniejące różnice pomiędzy schematami odnośnie do PFS nie pozwalają wskazać jednoznacznie dominującego schematu, a co więcej, w wydanym w 2015 roku dokumencie FDA zaleca się, by to OS był podstawowym, standardowym punktem końcowym wykorzystywanym do oceny efektów klinicznych leczenia NDRP [102].

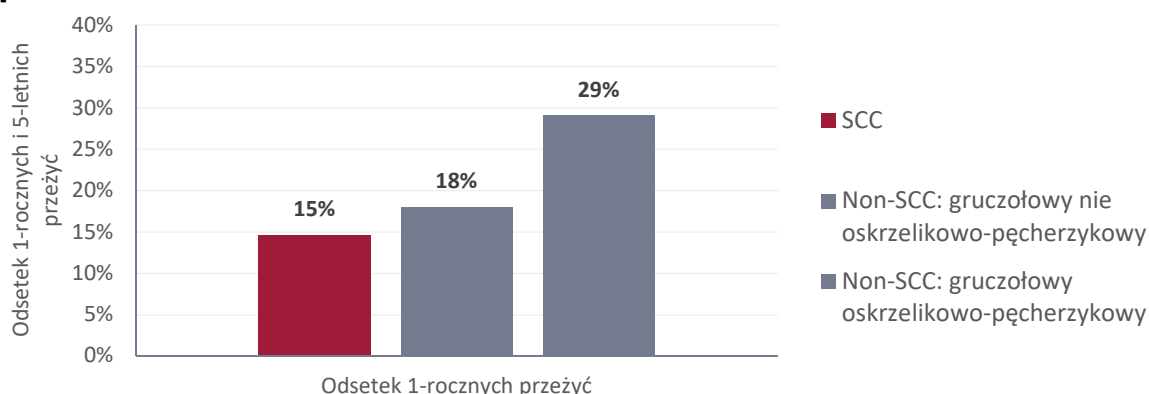
W związku z powyższym schemat PAC stosowany w I linii leczenia w skojarzeniu z CRB wydaje się być równie skuteczny jak pozostałe schematy chemioterapii zawierające cisplatynę i PAC, DCT, WIN lub GEM oraz karboplatynę i DCT, WIN lub GEM. W świetle dostępnych dowodów poszczególne schematy P-CTH można traktować jako równorzędne terapeutycznie, dlatego porównanie ocenianej interwencji względem jednego schematu, w tym przypadku (CRB+PAC) należy traktować jako reprezentatywne również dla pozostałych schematów chemioterapii.

7. Niezaspokojone potrzeby medyczne (*unmet medical need*) pacjentów z SCC

Ze względu na biologiczną charakterystykę SCC – centralną lokalizację raka, wysoki wskaźnik chorób współtowarzyszących oraz genetyczną złożoność choroby – pacjenci z SCC gorzej rokują w porównaniu z rakiem gruczołowym będącym najczęściej występującym podtypem NDRP niepłaskonabłonkowego (Wykres 6) [37, 47].

Wykres 6.

Odsetek 1-rocznych przeżyć chorych z rozpoznaniem NDRP płasko- i niepłaskonabłonkowy w stadium przerzutowym [47]



W konsekwencji liczne metody leczenia NDRP, w tym także leki biologiczne, wykazują obecność efektu terapeutycznego, który jest jednak mniejszy wśród pacjentów z SCC w porównaniu z pacjentami z typem niepłaskonabłonkowym NDRP (Tabela 21).

Tabela 21.

Przeżycie całkowite dla porównania immunoterapii względem CTH u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP płasko- i niepłaskonabłonkowym

Porównanie	Badanie	Obecność / poziom ekspresji PD-L1	HR [95%CI]	
			Płaskonabłonkowy rak płuca	Niepłaskonabłonkowy rak płuca
I linia leczenia				
PEMBR + CTH vs CTH	KEYNOTE-189 [103] i KEYNOTE-407 [30]	Niezależnie od PD-L1	0,64 [0,49; 0,85]	0,49 [0,38; 0,64]
PEMBR vs CTH	KEYNOTE-024 [104]	PD-L1 ≥50%	0,73 [0,38; 1,39]	0,58 [0,41; 0,83]
DURVA + RCTH vs RCTH^a	PACIFIC [105]	Niezależnie od PD-L1	0,72 [0,52; 0,99]	0,61 [0,44; 0,86]
II linia leczenia				
ATEZO vs DCT	OAK [106, 107]	Niezależnie od PD-L1	0,77 [0,57; 1,03]	0,74 [0,61; 0,89]

ATEZO – atezolizumab; DCT – docetaksel; DURVA – durwalumab; NIVO – niwolumab; PEMBR – pembrolizumab;

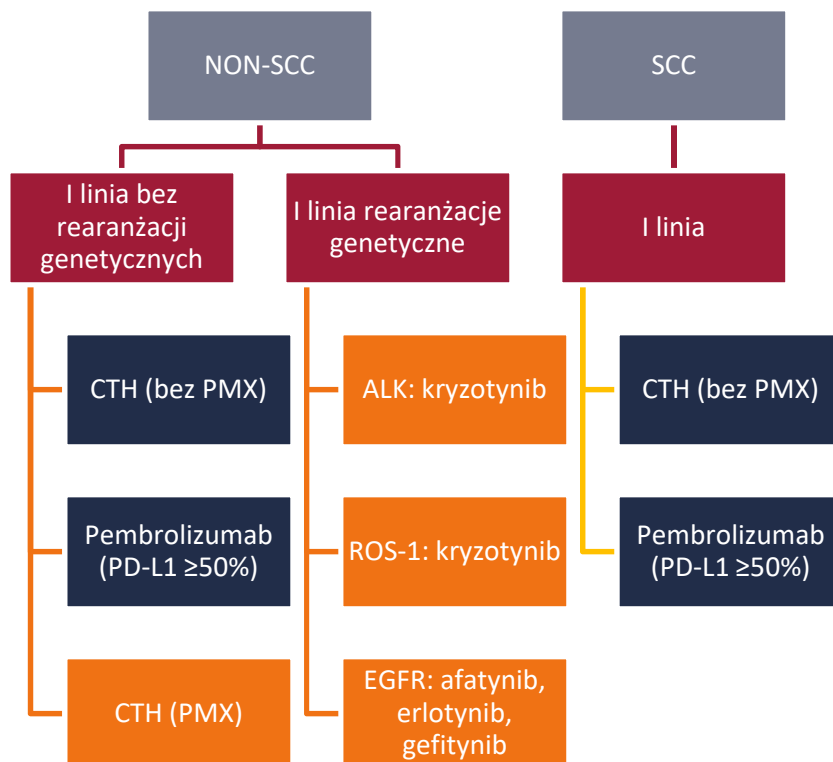
a) Pacjenci w III stadium zaawansowania NDRP (tj. w stadium miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym) leczeni DURVA w terapii konsolidacyjnej po uprzednio zastosowanej radiochemioterapii (RCTH).

Ponadto w Polsce, dla pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym (w tym tych z mutacjami i rearanżacjami genetycznymi) refundowanych jest znacznie więcej leków niż dla pacjentów z SCC zarówno w ramach programu lekowego (programy lekowe B. 6 i B.63), jak i w ramach katalogu chemioterapii (Kat. C, Rysunek 6, Rysunek 7) [85].

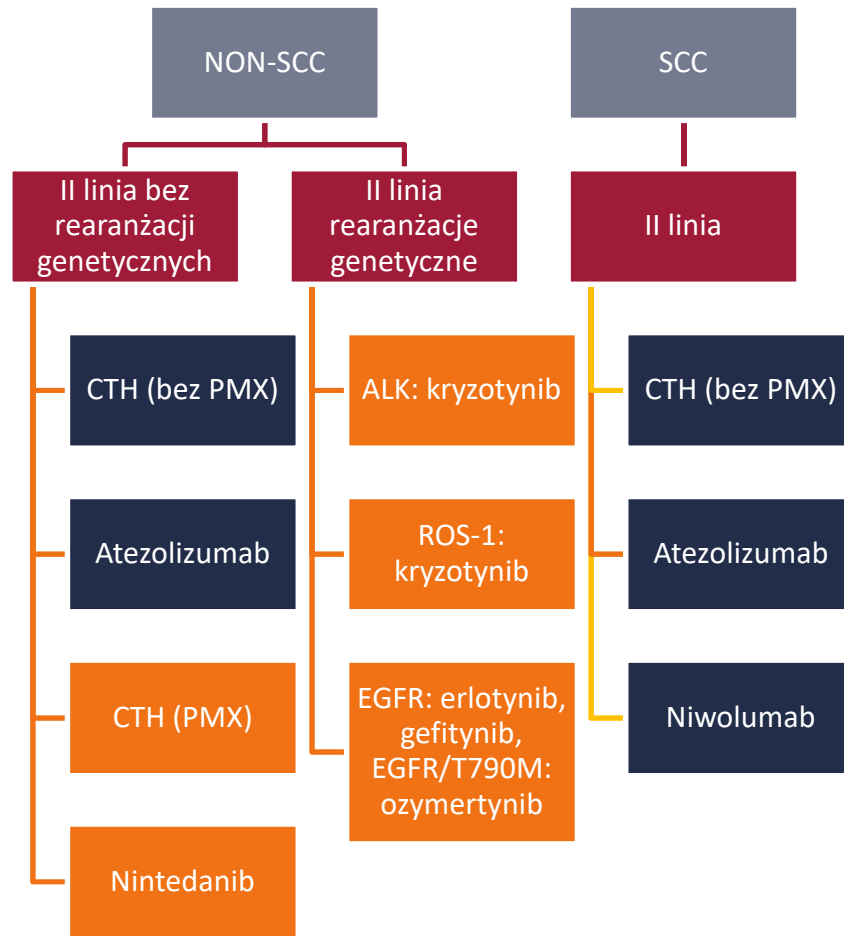


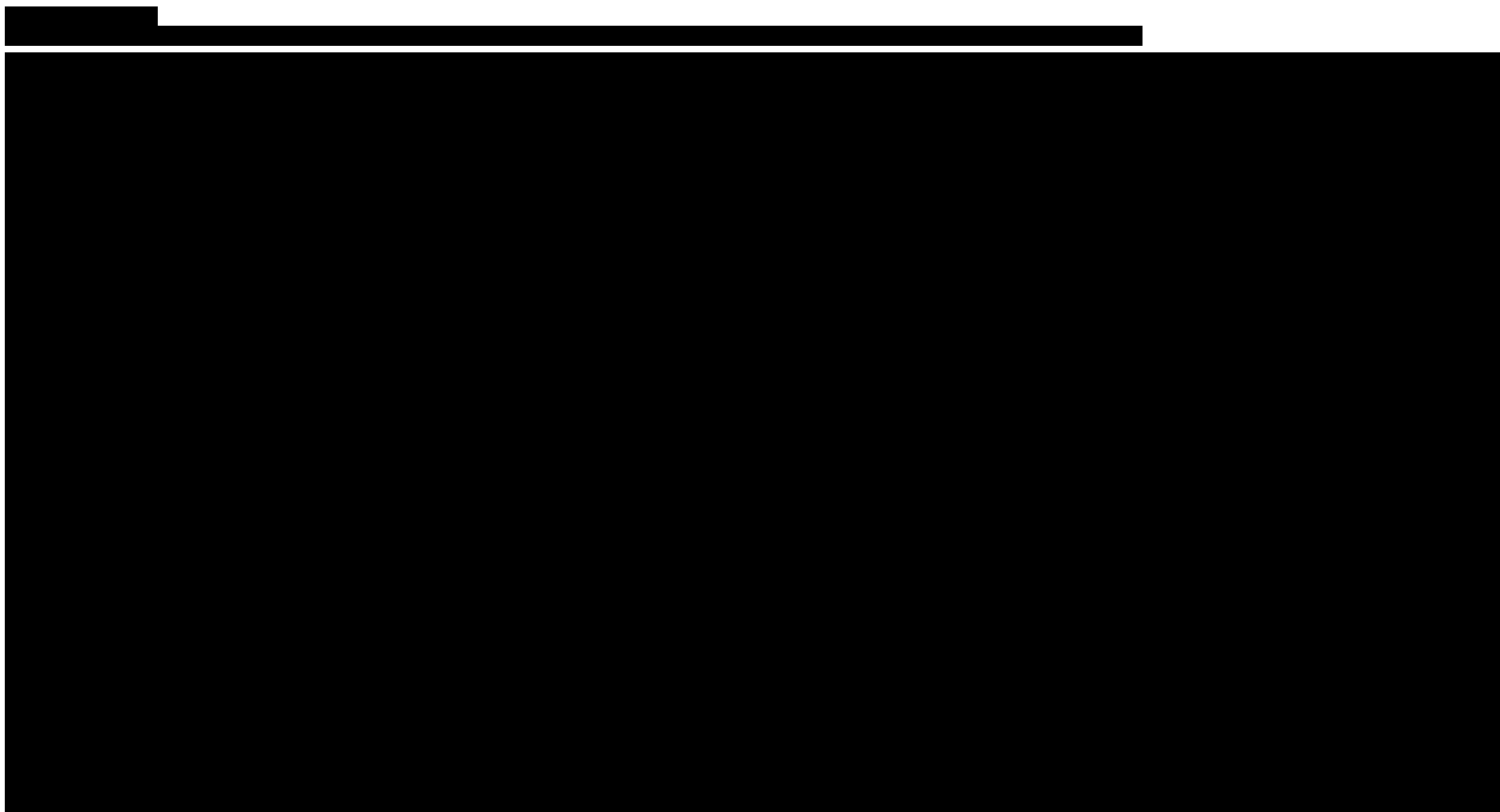
Mając na względzie powyższe przesłanki, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wśród chorych z SCC wymagających uzyskania dostępu do terapii innowacyjnej i skutecznej, jaką jest pembrolizumab skojarzony z karboplatyną i paklitaksemem.

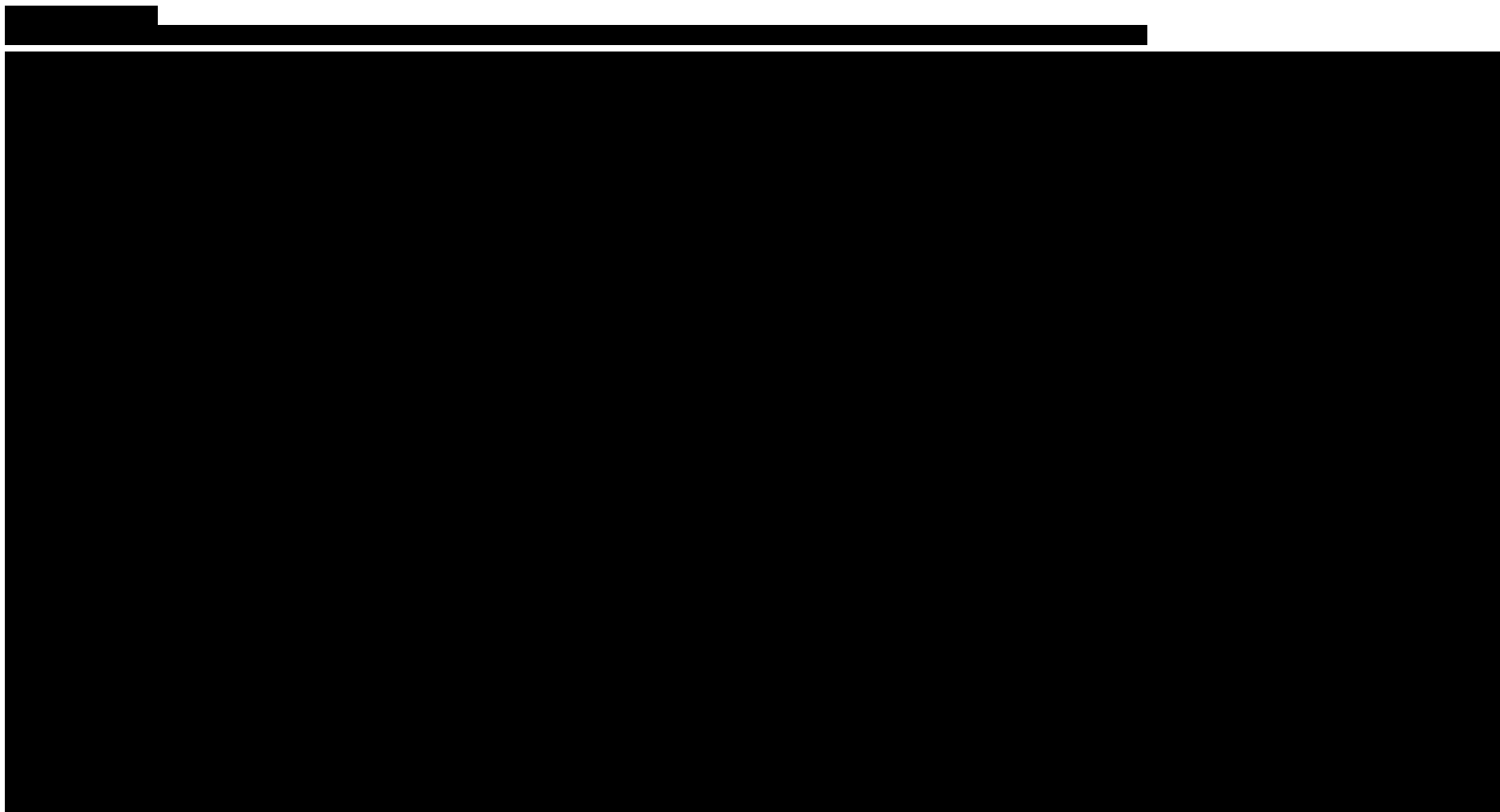
Rysunek 6.
Leki refundowane w I linii leczenia we wskazaniu NDRP płasko- i niepłaskonabłonkowym [85]



Rysunek 7.
Leiki refundowane w II linii leczenia we wskazaniu NDRP płasko- i niepłaskonabłonkowym [85]







8. Definiowanie problemu decyzyjnego wraz z uzasadnieniem

8.1. Populacja docelowa

- Uprzednio nieleczeni systemowo dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym o określonym odsetku ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda [36].

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

8.2. Interwencja

- Pembrolizumab (PEMBR) skojarzony z karboplatiną i paklitaksellem (CP) w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej.

Wnioskowana interwencja jest węższa od zarejestrowanej, która obejmuje stosowanie w schemacie jednego z dwóch taksanów (paklitakselu lub nab-paklitakselu) [36]. Ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce nab-paklitakselu schemat PEMBR + nab-paklitaksel nie jest przedmiotem wniosku o refundację.

8.3. Komparatory

Populacja z brakiem ekspresji PD-L1 (<1% komórek nowotworu) oraz z obecnością ekspresji PD-L1 w 1–49% komórek nowotworu

- Karboplatyna + paklitaksel (CP) – schemat leczenia będący przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej.

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

- Karboplatyna + paklitaksel (CP) – schemat leczenia będący przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej.
- PEMBR w monoterapii.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez schemat trójlekowy PEMBR + CRB + PAC. Wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim [109]. W populacji pacjentów z SCC w I linii leczenia kryterium to spełnia standardowa chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z lekiem III generacji (paklitakselem, winorelbina, gemcytabiną lub docetakselem). Ponadto w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu komparatorem jest monoterapia PEMBR refundowana w Polsce w ramach programu lekowego (Tabela 22).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w terapii I linii przerzutowego SCC zaleca się stosowanie dwulekowych schematów chemioterapii opartych na pochodnej platyny w połączeniu z lekiem III generacji – DCT, GEM, WIN, PAC oraz nab-PAC. Ten ostatni nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce, a zatem nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji. Dostępne dane odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazują, że w I linii leczenia SCC stosowane są schematy zawierające pochodną platyny (CIS lub CRB) dodaną do WIN, GEM lub taksanów⁴.

W toku prac nad niniejszą analizą problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie rejestracyjne (KEYNOTE-407) dla terapii skojarzonej PEMBR + CRB + PAC/nab-PAC w I linii leczenia przerzutowego SCC, którą porównano z chemioterapią CRB + PAC/nab-PAC. W badaniu zastosowano stratyfikację ze względu na rodzaj zastosowanego taksanu PAC vs nab-PAC, są w nim zatem dostępne wyniki dla chemioterapii CRB + PAC refundowanej w Polsce.

Zarówno wytyczne praktyki klinicznej jak również dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną wartość terapeutyczną wszystkich dostępnych schematów zawierających pochodną platyny i jeden z leków III generacji. W ramach wstępnej analizy klinicznej potwierdzono, że pomiędzy schematami chemioterapii standardowo stosowanymi w Polsce w SCC (CRB/CIS + PAC, CRB/CIS + DCT, CRB/CIS + GEM, CRB/CIS + WIN) brak jest istotnych statystycznie różnic odnośnie

⁴ W badaniu FRAME nie podano jakie dokładnie taksany zaliczały się do schematu taksany + pochodna platyny. Niemniej jednak do grupy taksanów zalicza się PAC, nab-PAC i DCT.

do przeżycia całkowitego pacjentów. Oznacza to, że pod względem uzyskiwanych efektów zdrowotnych schemat CRB + PAB ujęty w badaniu KEYNOTE-407 można uznać za reprezentatywny dla wszystkich dostępnych w Polsce schematów P-CTH, a zatem wyniki porównania ocenianej interwencji względem CRB + PAC można uznać za reprezentatywne dla porównania z dowolnym schematem P-CTH stosowanym aktualnie w Polsce w terapii I linii przerzutowego SCC.

W najnowszych polskich wytycznych praktyki klinicznej leczenia zaawansowanego raka płuca wskazano, że „wyniki metaanaliz badań z losowym doбором chorych wykazały, że schematy zawierające cisplatynę w porównaniu z karboplatiną (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną) pozwalają uzyskać dłuższy czas przeżycia całkowitego”. Trzeba jednak doprecyzować, że wnioski te oparto o metaanalizę Ardizzoni 2007 dla NDRP⁵, w której wyniki wskazują na co prawda przewagę dla przeżycia całkowitego pacjentów cisplatyny nad karboplatiną, ale w niepłaskonabłonkowym raku płuca (CRB vs CIS: HR=1,12 [1,01; 1,23]). Natomiast dla pacjentów z SCC stanowiącym populację docelową analiz HTA przeprowadzona metaanaliza w podgrupach w ramach badania Ardizzoni 2007 wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi dwiema pochodnymi platyny odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów (CRB vs CIS: HR=0,97 [0,85; 1,10]). Oznacza to, że pod względem uzyskiwanych efektów zdrowotnych schemat CRB + PAB ujęty w badaniu KEYNOTE-407 można uznać za reprezentatywny dla wszystkich dostępnych w Polsce schematów P-CTH, zarówno tych zawierających cisplatynę jak i karboplatinę.

Monoterapia PEMBR jest opcją zalecaną przez najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej oraz refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego w I linii leczenia pacjentów z NDRP niezależnie od podtypu (płasko- i niepłaskonabłonkowy) w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych. Zatem pacjenci z uprzednio nieleczonym systemowo SCC z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek mają aktualnie dostęp nie tylko do chemioterapii, ale też do immunoterapii (PEMBR w monoterapii), która również stanowi komparator dla ocenianej interwencji.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują również na możliwość stosowania w I linii leczenia przerzutowego SCC niwolumabu i atezolizumabu, aczkolwiek preparaty te są zarejestrowane i refundowane wyłącznie w II linii leczenia SCC, a zatem nie stanowią one komparatora dla analizowanej populacji docelowej (Tabela 22).

⁵ W drugiej z cytowanych publikacji Pujol 2006 porównywano schematy z oraz bez pochodnej platyny, nie analizowano porównania cisplatyny z karboplatiną.

Tabela 22.
Wybór komparatorów dla schematu PEMBR + CRB + PAC stosowanego w I linii leczenia SCC

Lek/grupa leków	Czy komparator dla PEMBR + CRB + PAC?	Uzasadnienie
Paklitaksel + karboplatyna jako przedstawiciel schematu chemioterapii złożonej z pochodnej platyny i leku III generacji (CRB/CIS + PAC/GEM/DCT/WIN)	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji docelowej tj. w I linii leczenia pacjentów z SCC • Schemat refundowany w Polsce w populacji pacjentów z rakiem płuca niezależnie od podtypu histologicznego i linii leczenia [85]
PEMBR w monoterapii	TAK*	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji docelowej tj. w I linii leczenia pacjentów z SCC • Zarejestrowany do stosowania w I linii SCC • Refundowany w Polsce w ramach programu lekowego wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek [85]
Schemat CRB/CIS + nab-PAC	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Brak refundacji nab-PAC w Polsce w analizowanym wskazaniu
Atezolizumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Niezarejestrowany do stosowania w I linii SCC • Brak refundacji w Polsce w analizowanym wskazaniu, refundacja jedynie w II linii leczenia SCC [85]
Niwolumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Niezarejestrowany do stosowania w I linii SCC • Brak refundacji w Polsce w analizowanym wskazaniu, refundacja jedynie w II linii leczenia SCC [85]

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

8.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- toksyczność terapii.

8.5. Metodyka badań

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

9. Charakterystyka interwencji i komparatorów

9.1. Pembrolizumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 18) [36].

Mechanizm działania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [36].

Postać farmaceutyczna

50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Liofilizowany proszek barwy białej lub prawie białej [36].

25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiołka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,2–5,8 [36].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [36].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [36].

Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zalecane jest wykonanie badania ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej z zastosowaniem zwalidowanego testu. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy rozważyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w leczeniu skojarzonym względem monoterapii pembrolizumabem oraz ocenić korzyści i ryzyko w leczeniu skojarzonym w każdym przypadku indywidualnie [36].

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [36].

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w leczeniu skojarzonym to 200 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [36].

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [36].

Produkt leczniczy KEYTRUDA musi być podawany we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią, produkt leczniczy KEYTRUDA, należy podawać jako pierwszy. Należy także zapoznać się z informacjami o produktach leczniczych stosowanych w chemioterapii i podawanych w skojarzeniu [36].

Szczegółowe zalecenia odnośnie do modyfikacji leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA opisane są w charakterystyce produktu leczniczego KEYTRUDA.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane zebrane od pacjentów w wieku ≥ 65 lat są zbyt ograniczone, aby możliwe było wyciągnięcie wniosków dotyczących populacji z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów po resekcji czerniaka stopnia III i w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami w wieku ≥ 75 lat [36].

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [36].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [36].

Czerniak gałki ocznej

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej [36].

Wynik w skali sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Z udziału w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka, NDRP, cHL i HNSCC wyłączono pacjentów, u których stopień sprawności w skali ECOG wyniósł ≥ 2 [36].

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [36].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [36].

Zdarzenia niepożądane

Tabela 23.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii [36]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niedokrwistość, niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty), zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), nudności, wymioty, zaparcia, wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), gorączka,	zapalenie płuc, trombocytopenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin), nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc), zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit i autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego), suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczone, pęcherzyca, martwica skóry, wykwity skórne wynajające z toksyczności oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : ostra gorączkowa dermataza neutropeniczna, stłuczenie, owrzodzenie odzieżynowe, łuszczykopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, żółtaczkę, pemfigoid, świąd, świąd uogólniony, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa oraz zmiany skórne), rumień, bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek), suchość skóry, łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna, ból kończyn, zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza), zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy), objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, hiperkalcemia, zwiększenie

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, stężenia bilirubiny we krwi, kreatyniny we krwi	

Tabela 24.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH [36]

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

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Keytruda® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku [36]. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda® zostało poszerzone:

- o NDRP w ≥II linii leczenia decyzją Komisji Europejskiej z 29 lipca 2016 roku,
- o NDRP w I linii leczenia decyzją Komisji Europejskiej z 27 stycznia 2017 roku,
- o NDRP podtyp niepłaskonabłonkowy w terapii skojarzonej w I linii decyzją Komisji Europejskiej z 6 lipca 2018 roku,
- o SCC w terapii skojarzonej w I linii decyzją Komisji Europejskiej z 11 marca 2019 roku [36, 110–113].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 1 maja 2019 roku, produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [85].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem pembrolizumabu jest Keytruda®, którego wytwórcą jest Schering-Plough Labo NV (podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme B.V.) [86].

9.2. Chemioterapia

9.2.1. Karboplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02 [114].

Mechanizm działania

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA, wykazano podobieństwo mechanizmów działania. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skraccającemu nić DNA” [114].

Postać farmaceutyczna

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

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml r-ru zawiera 600 mg karboplatyny [115].

Produkt Carboplatin-Ebewe/Carbomedac: przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór/jasno żółty roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Produkt

Carboplatin-Ebewe/Carbomedac 10 mg/ml zawiera 1 ml roztworu zawierającego 10 mg karboplatyny (*Carboplatinum*):

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyną,
- 1 fiolka z 60 ml r-ru zawiera 600 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 100 ml r-ru zawiera 1000 mg karboplatyną [114, 116].

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

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 60 ml r-ru zawiera 600 mg karboplatyny [117].

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

- 1 fiolka z 5 ml r-ru zawiera 50 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 15 ml r-ru zawiera 150 mg karboplatyny,
- 1 fiolka z 45 ml r-ru zawiera 450 mg karboplatyny [118].

Wskazania do stosowania

Karboplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatinę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne),
- drobnokomórkowego raka płuca [114–116, 118].

Dawkowanie i sposób podawania

Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi [114–116, 118].

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m² pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³. U pacjentów z czynnikami

ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25% [114–116, 118].

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatiną [114–116, 118].

Do przygotowania lub podawania karboplatyny nie należy używać igieł oraz zestawów do wlewów dożylnych zawierających części z aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z karboplatiną. Aluminium reaguje z karboplatiną powodując strącanie osadu i (lub) utratę mocy produktu [114–116, 118].

Należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących niebezpiecznych substancji podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny. Produkt może być przygotowany do podania jedynie przez przeszkolony personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę ochronną i strój ochronny [114–116, 118].

Karboplatinę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do krótkotrwałego wlewu dożylnego o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml [114–116, 118].

Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego [114–116, 118].

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na to, że karboplatyna jest wydzielana przez nerki i ma działanie nefrotoksyczne, optymalne dawkowanie powinno być ustalone na podstawie częstych kontroli parametrów hematologicznych i parametrów czynności nerek. Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczane według wzoru Calverta [114–116, 118].

Brak jest dostatecznej ilości danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensem kreatyniny o wartości 15 ml/min lub mniejszym, aby zalecić leczenie [114–116, 118].

Wszystkie powyżej wymienione zalecenia dawkowania dotyczą początkowego kursu leczenia. Dawkowanie w kolejnych kursach leczenia należy dostosować do tolerancji pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji [114–116, 118].

Zaburzenia czynności szpiku

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

toksyczność hematologiczna, należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego [114–116, 118].

Leczenie skojarzone

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi [114–116, 118].

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu pacjenta zarówno podczas pierwszego kursu leczenia, jak i w kolejnych kursach [114–116, 118].

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak dostatecznej ilości danych nie jest możliwe ustalenie dawkowania u dzieci i młodzieży [114–116, 118].

Przeciwwskazania

Karboplatyna przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz inne związki zawierające platynę,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 20 ml/min.),
- pacjentów z ciężką mielosupresją / zahamowaniem czynności szpiku,
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u pacjentów z krwawiącymi guzami,
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentów z zaburzeniami słuchu [114–116, 118].

Zdarzenia niepożądane

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

Tabela 25.

Barczo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [114–116, 118]

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

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

Status rejestracyjny

Karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe) otrzymał w dniu 27 października 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 13 marca 2013 roku [114].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 roku, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer, Carboplatin-Ebewe) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6 [85].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.

Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [86]

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

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

9.2.2. Paklitaksel

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe (Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy/taksany), kod ATC: L01C D01 [119–122].

Mechanizm działania

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy [119–122].

Postać farmaceutyczna

Produkt Paclitaxel-Ebewe/Sindaxel: przejrzysty, bezbarwny lub jasnożółty, lepki roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Paclitaxel-Ebewe 6 mg/ml zawiera 6 mg paklitakselu (*Paclitaxelum*):

- 1 fiołka 5 ml zawiera 30 mg paklitakselu,
- 1 fiołka 16,67 ml zawiera 100 mg paklitakselu,
- 1 fiołka 43,33 ml zawiera 260 mg paklitakselu,
- 1 fiołka 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu [120, 119].

Produkt Paclitaxel Kabi: przejrzysty, lekko żółtawy roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Paclitaxelum Accord: przezroczysty, bezbarwny lub o nieznacznie żółtym zabarwieniu, bez widocznych stałych cząstek, o pH w zakresie: 3 – 5,5 i osmolarności >4000 mOsm/l – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Paclitaxel Kabi/Paclitaxelum Accord 6 mg/ml zawiera 6 mg paklitakselu (*Paclitaxelum*):

- 1 fiołka 5 ml zawiera 30 mg paklitakselu,
- 1 fiołka 16,67 ml zawiera 100 mg paklitakselu,
- 1 fiołka 25 ml zawiera 150 mg paklitakselu,
- 1 fiołka 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu,
- 1 fiołka 100 ml zawiera 600 mg paklitakselu [121, 122]

Wskazania do stosowania

Paklitaksel jest przeznaczony/wskazany do stosowania w leczeniu:

- raka jajnika,
- raka piersi,
- zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca,
- mięsak Kaposiego (MK) związanego z AIDS [119].

Rak jajnika

W monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z cisplatyną u chorych z zaawansowaną postacią raka jajnika [119].

Chemioterapia pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną w przypadkach zaawansowanego raka jajnika lub u chorych z resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii [119].

Leczenie drugiego rzutu u chorych z przerzutami po niepowodzeniu standardowego leczenia schematami zawierającymi platynę [119].

Rak piersi

Początkowe leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u chorych, u których można zastosować leczenie antracyklinami lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2* - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie [119].

W monoterapii w leczeniu postaci raka piersi z przerzutami u chorych, u których leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u chorych, u których standardowe leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie [119].

W leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi i nowotworem niewykazującym ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, podawany sekwencyjnie według schematu zawierającego 4 cykle AC (antracyklina i cyklofosfamid) i 4 cykle leczenia paklitakselem, po standardowej terapii wielolekowej AC [119].

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) radioterapii [119, 120].

Mięsak Kaposiego (MK) związany z AIDS

W leczeniu mięsaka Kaposiego u chorych z AIDS, u których leczenie antracyklinami liposomalnymi okazało się nieskuteczne. Nieliczne dane potwierdzają skuteczność leku w tym wskazaniu [119].

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m²/pc.. Produkt należy podawać w 3-godzinym wlewie dożylnym z następczym podaniem cisplatyny w dawce 80 mg/m²/pc. Odstęp pomiędzy kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie [119–122].

Przed podaniem paklitakselu należy rozcieńczyć roztwór w warunkach aseptycznych. Produkt można rozcieńczyć 0,9% roztworem soli fizjologicznej, 5% glukozy, mieszaniną 5% glukozy i 0,9% soli fizjologicznej, 5% glukozy w płynie Ringera. Końcowe stężenie roztworu powinno wynosić od 0,3 mg/ml do 1,2 mg/ml. Nie należy przechowywać rozcieńczonego roztworu w lodówce. Po przygotowaniu roztwór może być lekko opalizujący. Jest to związane z zastosowaniem rozcieńczalnika [119–122].

Roztwór paklitakselu powinien być podawany dożylnie z zastosowaniem filtra o średnicy otworów w membranie nie większej niż 0,22 µm. Taki rozmiar filtra gwarantuje zachowanie aktywności paklitakselu [119–122].

Premedykacja: przed podaniem produktu u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H₂. Przykładowe schematy premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu opisane są w charakterystyce produktu leczniczego Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel [119–122].

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy leczyć paklitakselem [119–122].

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Paklitaxel nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności [119–122].

Przeciwwskazania

Paklitaksel przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na paklitaksel lub którąkolwiek substancję pomocniczą, szczególnie na polioksyetylenowany olej rycynowy (Cremophor EL)/makroglicerolu rycynooleinian,
- u pacjentów z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/mm³ (u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego poniżej 1000/mm³),
- u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przypadku jednocześnie występujących, poważnych i niepoddających się leczeniu zakażeń,
- w okresie ciąży i karmienia piersią [119–122].

Zdarzenia niepożądane

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

Tabela 27.
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu [119–122]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci, zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka), neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych, łysienie, bóle stawów i mięśni,	bradykardia, przemijające łagodne zmiany paznokci i skóry, reakcje w miejscu podania (miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w przypadkach wynaczynienia - zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie i martwica skóry), znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

Status rejestracyjny

Paklitaksel (produkt leczniczy Sindaxel) otrzymał w dniu 16 stycznia 2003 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 18 stycznia 2013 roku [119].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 roku, paklitaksel (produkty lecznicze Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.47 [85].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 28.
Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [86]

Preparat	Wytwórca
Abraxane	Celgene Europe Limited ^{*,**}
Paclimedac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH ^{*,**} Oncotec Pharma Produktion GmbH ^{**} AqVida GmbH ^{**}
Paclitaxelum Accord	Accord Healthcare Limited ^{*,**}
Paclitaxel-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG [*] Ebewe Arzneimittel Ges.m.b.H. ^{**}
Paclitaxel Kabi	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. [*] Fresenius Kabi Deutschland GmbH ^{**} Fresenius Kabi Oncology Plc. ^{**}
Sindaxel	Actavis Group PTC ehf. [*] S.C. Sindan-Pharma S.R.L. ^{**} Actavis Italy S.p.A. ^{**}

^{*}Podmiot odpowiedzialny.

^{**}Wytwórca.

10. Bibliografia

1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 800-810* Kraków 2018.
2. WHO. (2008) CSIOZ: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Dostęp: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf.
3. (2014) Types of Lung Cancer. Dostęp: <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer> (11.3.2019).
4. [Redacted]
5. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski DM. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf (15.4.2016).
6. IARC. (2018) GLOBOCAN 2018. Epidemiology of Lung cancer - Worldwide. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359-386.
8. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. (2013) Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol* 30(2):93-98.
9. IARC. (2018) GLOBOCAN 2018. Cancer today. Epidemiology of all cancers. Online Analysis - Poland, Europe, Word. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis> (13.9.2018).
10. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (7.6.2016).
11. KRN. (2016) Krajowy Rejestr Nowotworów: Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (15.1.2019).
12. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Joanna Didkowska. (2018) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf.
13. PTO. (2014) Strategia Walki z Rakiem w Polsce 2015-2024. Dostęp: http://www.pto.med.pl/content/download/7343/80101/file/Strategia_Walki_z_Rakiem_w_Polsce_final_draft.pdf (10.5.2019).
14. PTO. (2014) Obecny Stan Zwalczenia Nowotworów w Polsce. Dostęp: https://pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf (19.11.2018).
15. IARC. (2018) GLOBOCAN 2018. Epidemiology of all cancers by cancer type - Poland. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>.
16. KRN. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów: Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (13.9.2018).
17. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. (2017) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf.
18. AOTMiT. (2017) Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C34.0)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf.
19. AOTMiT. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10-C34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/AWA/020_AWA_OT_4351_2_2017_OPDIVO_rak_pluca_2017.03.31.pdf (19.11.2018).
20. AOTMiT. (2018) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10: C34)". Dostęp: http://www.bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf.
21. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) ” (I linia leczenia). Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/122/AWA/122_AWA_OT.4331.19.2018_Zykadia_NDRP_I_linia_2018.10.31_BIP.pdf (19.11.2018).

22. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD- 10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/AWA/16_AWA_OT.4331.3.2018_Tecentriq_atezolizumab_2018.03.08_BIP.pdf.
23. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. (2016) Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2(1):46–54.
24. D’Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, Tibaldi C, Minuti G, Salvini J, Coppi E, Chella A, Fontanini G, Filice ME, Tornillo L, Incensati RM, i in. (2015) PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 112(1):95–102.
25. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn M-J, Felip E, Lee J-S, Hellmann MD, i in. (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372(21):2018–2028.
26. Omori S, Kenmotsu H, Abe M, Watanabe R, Sugino T, Wakuda T, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H. (2014) Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis. 2015 ASCO Annual Meeting abstract e22118. Dostęp: <http://meetinglibrary.asco.org/content/149473-156> (27.6.2016).
27. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, Herbst RS, Gettinger SN, Chen L, Rimm DL. (2014) Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab. Invest.* 94(1):107–116.
28. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027):1540–1550.
29. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O’Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(19):1823–1833.
30. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csőszi T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379(21):2040–2051.
31. Zareba I. (2015) Koszty leczenia raka płuc. Dostęp: http://www.przeglad.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205_3_44_2015.pdf (31.5.2016).
32. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. (2016) Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* 9:1023–1028.
33. Vijayvergia N, Shah PC, Denlinger CS. (2015) Survivorship in Non-Small Cell Lung Cancer: Challenges Faced and Steps Forward. *J Natl Compr Canc Netw* 13(9):1151–1161.
34. ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (18.10.2018).
35. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf (20.4.2016).
36. EMA. (2019) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (24.4.2019).
37. Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, Hirsch FR, Bonomi P, Bunn P, Kim ES, Langer CJ, Natale RB, Novello S, Paz-Ares L, Pérol M, Reck M, Ramalingam SS, Reynolds CH, i in. (2016) Clinicopathologic Features of Advanced Squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 11(9):1411–1422.
38. (2014) Squamous Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer/squamous-cell-lung-cancer> (12.3.2019).
39. (2015) jakrzucicpalenie.pl. Materiały z konferencji z okazji Światowego Dnia Rzucania Palenia. 2015. Dostęp: <http://jakrzucicpalenie.pl/konferencja-z-okazji-swiatowego-dnia-rzucania-palenia-18-listopada-2015/> (7.6.2016).
40. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów: Palenie tytoniu. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/palenie-tytoniu/> (7.6.2016).
41. poradnikzdrowie.pl RAK PŁUC coraz groźniejszy, ciągle w natarciu. Dostęp: http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/nawotwory/rak-pluc-coraz-grozniejszy-ciagle-w-natarciu_38842.html (7.6.2016).
42. (2016) Wojewódzki Inspektorat Środowiska w Warszawie. Pyły zawieszane PM10 i PM25. Dostęp: http://sojpwios.warszawa.pl/index.php?page=PM10_i_PM25 (7.6.2016).
43. HEAL Polska. Rakotwórcze powietrze - kalkulacje HEAL dot. wpływu zanieczyszczeń powietrza na zapadalność na nowotwór płuca. Dostęp: <http://healpolska.pl/aktualnosci/rakotworcze-powietrze-kalkulacje-heal-dot-wplywu-zanieczyszczen-powietrza-na-zapadalnosc-na-nowotwor-pluca/> (7.6.2016).
44. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp: http://www.torako-chirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje_podstawowe (7.6.2016).

45. Kropornicka B, Baczewska B, Adamczyk R, Olszak C. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową płuc *Przedsiębiorczość i zarządzanie. Organizacja i zarządzanie wyzwaniem dla pielęgniarek i położnych w nowoczesnej Europie- część II* Tom XV. 2014.
46. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 780-789* Kraków 2016.
47. Cetin K, Ettinger DS, Hei Y, O'Malley CD. (2011) Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol* 3:139–148.
48. CTCA. Stage 4 Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.cancercenter.com/lung-cancer/stages/tab/non-small-cell-lung-cancer-stage-IV/> (20.11.2018).
49. Lung and Bronchus Cancer - Cancer Stat Facts. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (3.12.2018).
50. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, Goldstraw P, Rami-Porta R, Asamura H, Ball D, Beer DG, i in. (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 11(1):39–51.
51. Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (20.11.2018).
52. AJCC. (2018) AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Dostęp: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf>.
53. choroby-zdrowie.pl. Biopsja przezskórna płuca. Biopsja. Dostęp: <http://diagnostyka.choroby-zdrowie.pl/biopsja/biopsja-przezskorna-pluca.html> (7.6.2016).
54. Zhu Q-G, Zhang S-M, Ding X-X, He B, Zhang H-Q. (2017) Driver genes in non-small cell lung cancer: Characteristics, detection methods, and targeted therapies. *Oncotarget* 8(34):57680–57692.
55. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S, ESMO Guidelines Committee. (2018) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 29(Supplement_4):iv192–iv237.
56. Krawczyk P, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Jassem J, Krzakowski M, Langfort R, Puacz E, Wasąg B, Wojas-Krawczyk K. (2014) Rekomendacje Grupy Roboczej. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii kierunkowanych molekularnie. Dostęp: http://kidl.org.pl/uploads/rekomendacje/03_badania%20EGFR%20z%20okladka.pdf (13.3.2019).
57. MERCK. A Guide to PD-L1 Expression Testing in NSCLC. Dostęp: <https://www.keytruda.com/static/pdf/keytruda-pd-l1-expression-testing-guide.pdf> (7.6.2016).
58. (2008) Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkolog. Dostęp: http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (7.6.2016).
59. Milanowski J, Szmygin-Milanowska K. (2013) Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca — w którym miejscu jesteśmy? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 81(1):55–60.
60. Krawczyk. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 11(2):76–86.
61. Medscape. New targeted therapies in melanoma - pembrolizumab. Dostęp: http://www.medscape.com/viewarticle/812990_10 (3.8.2016).
62. BioOncology. Clinical Trial Efficacy Endpoints. Dostęp: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html> (31.5.2016).
63. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
64. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. (2013) Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 33(5):1323–1341.
65. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116> (7.6.2016).
66. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (16.6.2016).
67. Nowak W, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Sałówka J, Kuliś D, Richter P. (2011) Adaptation of quality of life module EORTC QLQ-CR29 for Polish patients with rectal cancer: initial assessment of validity and reliability. *Pol Przegl Chir* 83(9):502–510.

68. Edyta Barnaś, Elżbieta Borowiec-Domka, Joanna Trawińska, Izabela Ciepela, Renata Raś, Dominika Pasierb, Joanna Skręt-Magierło, Andrzej Skręt. (2013) Jakość życia chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy w Rzeszowie. *Current Gynecologic Oncology* 11(3):183–190.
69. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkovicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
70. EORTC. EORTC QLQ-LC13 Questionnaire.
71. Krzakowski M, Jassem J. (2019) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf.
72. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S. (2019) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Corrigendum. *Ann Oncol* 29:iv192–iv237.
73. NICE. (2016) Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer TA411. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411/resources/necitumumab-for-untreated-advanced-or-metastatic-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-82604598186949>.
74. NICE. (2018) Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [TA531]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/resources/pembrolizumab-for-untreated-pd1-positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606895901637> (14.9.2018).
75. NICE. (2019) Lung cancer: diagnosis and management [NG122]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> (8.5.2019).
76. NICE. (2019) Lung cancer: diagnosis and management [NG122]. Algorithm - Systemic anti-cancer therapy: management options for people with squamous non-small-cell carcinoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/systemic-anticancer-therapy-management-options-for-people-with-squamous-nonsmallcell-carcinoma-pdf-6722110910> (8.5.2019).
77. SIGN. (2014) Management of lung cancer. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> (18.4.2016).
78. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leigh NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, i in. (2017) Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. 35(30):3484–3515.
79. NCCN. (2019) NCCN Guidelines version 4.2019. Non Small Cell Lung Cancer. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (8.5.2019).
80. AHS Service. (2013) Non small cell lung cancer stage IV 2013. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> (8.6.2016).
81. Cancer Care Ontario. (2016) Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. In-Review. Dostęp: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/31811> (8.5.2019).
82. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, Antonia SJ, Sagorsky S, Davies MJ, Dubinett SM, Ferris A, Gandhi L, Garon EB, Hellmann MD, Hirsch FR, Malik S, Neal JW, Papadimitrakopoulou VA, i in. (2018) The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 6:..
83. EMA. (2019) ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (14.3.2019).
84. EMA. (2018) ChPL Tecentriq (atezolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf (14.3.2019).
85. (2019) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia_30042019.pdf/b878ffba-3510-8a09-0b37-6af00d157fb7.
86. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509.
87. AOTMiT. (2017) Rekomendacja nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/REK/RP_Keytruda_3_2017_KW.pdf.

88. SMC. (2017) Pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion and 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda®) SMC No. (1239/17). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab_keytruda_final_june_2017_for_website.pdf.
89. HAS. (2017) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 17 mai 2017. Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf.
90. HAS. (2017) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 5 juillet 2017. Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16183_KEYTRUDA_QD_INS_Avis1_CT16183.pdf.
91. CADTH. (2017) pCODR expert review committee (pERC) . Final recommendation Keytruda (pembrolizumab). pCODR 10101. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nslc_1stln_fn_rec.pdf.
92. PBAC. (2018) July 2018 PBAC meeting – Positive recommendations. Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf>.
93. NICE. Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive non-small-cell lung cancer with at least 1% tumour proportion score [ID1247]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10271> (17.9.2018).
94. NCPE Pembrolizumab (Keytruda®) Assessment | National Centre for Pharmacoeconomics. Dostęp: <http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-for-first-line-nslc/> (7.5.2019).
95. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
96. NFZ. (2019) UCHWAŁA Nr 3/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html> (21.3.2019).
97. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. (2015) A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. (70):359–367.
98. Hess LM, DeLozier AM, Natanegara F, Wang X, Soldatenkova V, Brnabic A, Able SL, Brown J. (2018) First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 10(12):6677–6694.
99. Smit EF, van Meerbeeck JPAM, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, Smit H, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Neymark N, Giaccone G, European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group. (2003) Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J. Clin. Oncol.* 21(21):3909–3917.
100. Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, Johnson DH. (2013) Does histology predict survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy? An analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. *Lung Cancer* 81(1):47–52.
101. Treat J, Edelman MJ, Belani CP, Socinski MA, Monberg MJ, Chen R, Obasaju CK, Alpha Oncology Research Network. (2010) A retrospective analysis of outcomes across histological subgroups in a three-arm phase III trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 70(3):340–346.
102. FDA. (2015) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf> (21.4.2016).
103. Gandhi L. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 378:2078–2092.
104. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, i in. (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *JCO* 37(7):537–546.
105. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, i in. (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine* 379(24):2342–2350.
106. Fehrenbacher L, Pawel J von, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Aix SP, Han J-Y, Gadgeel SM, Hida T, Cortinovis DL, Cobo M, Kowalski DM, Marinis FD, Gandhi M, Danner B, i in. (2018) Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 13(8):1156–1170.

107. Pawel J von, Bordoni R, Satouchi M, Fehrenbacher L, Cobo M, Han JY, Hida T, Moro-Sibilot D, Conkling P, Gandara DR, Rittmeyer A, Gandhi M, Yu W, Matheny C, Patel H, i in. (2019) Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study. *European Journal of Cancer* 107:124–132.
108. (2018) Analiza wpływu na budżet. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) SKOJARZONY Z CHEMIOTERAPIĄ W I LINII LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA O TYPIE NIEPŁASKONABŁONKOWYM. HTA Consulting Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_4_OT_4331_34_AWB_Keytruda_2019.08.07.pdf.
109. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
110. (2016) Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dn. 29.07.2016 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „KEYTRUDA - pembrolizumab”. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135466/dec_135466_pl.pdf (12.8.2016).
111. (2017) Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dn. 27.01.2017 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „KEYTRUDA - pembrolizumab”. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136888/dec_136888_pl.pdf.
112. (2018) COMMISSION IMPLEMENTING DECISION OF 6.7.2018 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2015)5144(final) for “KEYTRUDA - pembrolizumab”, a medicinal product for human use. Dostęp: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/3/2018/EN/C-2018-4464-F1-EN-MAIN-PART-1.PDF> (18.9.2018).
113. (2019) Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dn. 11.03.2019 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „KEYTRUDA - pembrolizumab”. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311144033/dec_144033_pl.pdf (18.3.2019).
114. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9027-c> (18.9.2018).
115. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf (24.11.2016).
116. ChPL Carbomedac (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=5770-c> (18.3.2019).
117. ChPL Carboplatin Kabi (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=28259-c> (18.9.2018).
118. ChPL Carboplatin Pfizer (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=639-c> (18.9.2018).
119. ChPL Sindaxel (paklitaksel). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=11189-c> (19.3.2019).
120. ChPL Paclitaxel-Ebewe (paklitaksel). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17364-c> (19.3.2019).
121. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24962-c> (19.3.2019).
122. ChPL Paclitaxelum Accord (paklitaksel). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24022-c> (19.3.2019).
123. EORTC. EORTC QLQ-LC13 wersja angielska. Dostęp: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen_lc13_english.pdf.
124. NICE. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated squamous non-small-cell lung cancer [ID1306]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta600> (7.5.2019).
125. SMC. Pembrolizumab (Keytruda). SMC2187. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2187/>.
126. CADTH. Keytruda for Squamous NSCLC. In progress. pCODR10176. Dostęp: <https://www.cadth.ca/keytruda-squamous-nsclc-details> (7.5.2019).
127. Pembrolizumab (Keytruda ®) 1L squamous NSCLC with chemotherapy | National Centre for Pharmacoeconomics. Dostęp: <http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-1l-squamous-nsclc-with-chemotherapy/> (7.5.2019).

11. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Liczba zachorowań i zgonów na raka płuc na świecie w 2012 i 2018 roku (GLOBOCAN 2012, GLOBOCAN 2018) [6, 7].....	9
Tabela 2.	Estymowana liczba zachorowań i zgonów na raka płuc w Europie w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [9].....	9
Tabela 3.	Zachorowania i zgony z powodu raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2016 roku (KRN) [11, 12, 16, 17].....	11
Tabela 4.	Estymowana liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuc w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [9, 15].....	11
Tabela 5.	Estymowana liczba pacjentów z rakiem płuca (chorobowość 5-letnia) w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [9, 15].....	12
Tabela 6.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [18, 22].....	12
Tabela 7.	Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc wśród przypadków NDRP – dane z polskich badań [4].....	13
Tabela 8.	Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu.....	13
Tabela 9.	Skala ECOG i skala Karnofsky’ego oceniające stan sprawności pacjenta [1, 58].....	19
Tabela 10.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [5, 52].....	20
Tabela 11.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [5, 52].....	22
Tabela 12.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [63, 64].....	24
Tabela 13.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia SCC.....	26
Tabela 14.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przerzutowy SCC w I linii leczenia [55, 71–82].....	28
Tabela 15.	Kryteria kwalifikacji z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” [85].....	30
Tabela 16.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [85, 86].....	30
Tabela 17.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia SCC*.....	32
Tabela 18.	Terapie stosowane w I linii leczenia NDRP w zależności od podtypu histologicznego wśród wszystkich pacjentów badania FRAME (lata 2009–2011) [95].....	33
Tabela 19.	Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas do progresji choroby dla porównania dwulekowych schematów chemioterapii zawierających DCT/GEM/PAC/WIN w I linii leczenia pacjentów z NDRP, w tym SCC (metaanaliza badań H2H, metaanaliza sieciowa) [97].....	37
Tabela 20.	Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji dla porównania dwulekowych schematów chemioterapii zawierających DCT/GEM/PAC w I linii leczenia pacjentów z NDRP, w tym SCC (metaanaliza sieciowa) [98].....	40
Tabela 21.	Przeżycie całkowite dla porównania immunoterapii względem CTH u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP płasko- i niepłaskonabłonkowym.....	41
Tabela 22.	Wybór komparatorów dla schematu PEMBR + CRB + PAC stosowanego w I linii leczenia SCC.....	49
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii [36].....	53
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH [36].....	54
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [114–116, 118].....	59
Tabela 26.	Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [86].....	59
Tabela 27.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu [119–122].....	63
Tabela 28.	Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [86].....	64

Tabela 29. Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia SCC	76
---	----

Rysunki

Rysunek 1. Typy histologiczne NDRP i częstość ich występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca [1, 3]	8
Rysunek 2. Objawy raka płuca [44]	16
Rysunek 3. Schemat działania pembrolizumabu [61]	23
Rysunek 4. Sieci porównań dla OS, PFS i TTP w metaanalizie sieciowej dla NDRP, w tym SCC (Pilkington 2015, 18 RCT) [97]	36
Rysunek 5. Sieci porównań dla OS (część A) oraz PFS (część B) w metaanalizie sieciowej dla NDRP, w tym SCC (Hess 2018, 12 RCT) [98]	39
Rysunek 6. Leki refundowane w I linii leczenia we wskazaniu NDRP płasko- i niepłaskonabłonkowym [85]	42
Rysunek 7. Leki refundowane w II linii leczenia we wskazaniu NDRP płasko- i niepłaskonabłonkowym [85]	43



Wykresy

Wykres 1. Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuc w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [10]	10
Wykres 2. Chorobowość jednoroczna, 3- i 5-letnia na nowotwór płuc w Polsce w 2012 roku (PTO, WHO) [14]	11
Wykres 3. Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca dla rozpoznania ICD-10 C34 wg danych ZUS [34]	14
Wykres 4. Liczba zaświadczeń lekarskich (druk L4) wydanych osobom chorym na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca dla rozpoznania ICD-10 C34 wg danych ZUS [34]	14
Wykres 5. Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji AJCC 8. edycja [51, 52]	17
Wykres 6. Odsetek 1-rocznych przeżyć chorych z rozpoznaniem NDRP płasko- i niepłaskonabłonkowy w stadium przerzutowym [47]	41

Aneks A. Kwestionariusze służące do oceny jakości życia pacjentów

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

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

Opracowane na podstawie Leppert 2014 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 [70, 69].

A.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-30 [69]

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

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

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

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

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

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

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

A.3. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 [123]

Pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
W ostatnim tygodniu:				
1. Jak często Pan/i kaszlał/a?	1	2	3	4
2. Czy kaszlał/a Pan/i krwią?	1	2	3	4
3. Czy brakowało Panu/i oddechu podczas odpoczynku?	1	2	3	4
4. Czy brakowało Panu/i oddechu podczas chodzenia?	1	2	3	4
5. Czy brakowało Panu/i oddechu podczas wchodzenia po schodach?	1	2	3	4
6. Czy odczuwał/a Pan/i ból gardła?	1	2	3	4
7. Czy miewał/a Pan/i problem z przetykaniem?	1	2	3	4
8. Czy miewał/a Pan/i mrowienie rąk?	1	2	3	4
9. Czy wypadaly Panu/i włosy?	1	2	3	4
10. Czy miewał/a Pan/i ból w klatce piersiowej?	1	2	3	4
11. Czy miewał/a Pan/i ból ramienia lub barku?	1	2	3	4
12. Czy miewał/a Pan/i ból innej części ciała?	1	2	3	4

13. Czy stosował Pan/i jakiegokolwiek leki przeciwbólowe?

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

Jeśli TAK to jak bardzo pomogły?

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

Aneks B. Rekomendacje finansowe

Tabela 29.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia SCC

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
AOTMIT	PR ^w ([87])	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Wskazanie obejmuje leczenie I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Rekomendacja warunkowana finansowo.
NICE	PR (2018) [74]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Rekomendacja warunkowa. Warunek finansowy oraz warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia lub do wystąpienia progresji choroby.
	W toku [124]	Ocena stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP jest w toku.
NICE	Brak oceny [93]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w leczeniu I linii NDRP z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynoszącym $\geq 1\%$, nie jest obecnie przedmiotem oceny NICE. Oczekiwana data wydania rekomendacji: agencja NICE zaprzestała oceny finansowania PEMBR w powyższym wskazaniu z uwagi na informacje od producenta o niedostarczeniu dowodów na ocenę leku.
	PR ^w (2017) [88]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Rekomendacja warunkowa. Warunek finansowy oraz warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia lub do wystąpienia progresji choroby.
SMC	W toku [125]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem lub nab-paklitakselem i karboplatiną w leczeniu I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP. Refundacja z ograniczeniem: stosowanie skojarzenia z paklitakselem i karboplatiną u osób z poziomem PDL-1 TPS < 50% lub z niemożliwym do oszacowania poziomem PDL-1 oraz ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia
HAS	PR (2017) [89, 90]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
CADTH	PR ^w (2017) [91]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Rekomendacja warunkowa. Warunek finansowy oraz warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia lub do wystąpienia progresji choroby.
	W toku [126]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem/nab-paklitakselem w leczeniu I linii przerzutowego SCC, jest obecnie przedmiotem oceny CADTH. Oczekiwana data wydania rekomendacji: BD
PBAC	PR ^w (2018) [92]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP (w IV stopniu zaawansowania), u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$. W rekomendacji nie podano informacji odnośnie do statusu mutacji genu EGFR/ALK. Rekomendacja warunkowana finansowo.
NCPE	PR (2017) [94]	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania pembrolizumabu w leczeniu I linii przerzutowego NDRP, u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
	W toku [127]	Kwestia rekomendacji pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem/nab-paklitakselem w leczeniu I linii przerzutowego SCC, jest obecnie przedmiotem oceny NCPE. Nie odnaleziono informacji o oczekiwanej dacie wydania rekomendacji

*Nie prezentowano rekomendacji dla PEMBR w skojarzeniu z pemetrekselem i CTH opartą na związkach platyny, gdyż dotyczą one wyłącznie populacji NDRP o typie niepłaskonabłonkowym.