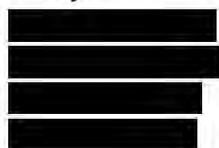


# Dakomitynib (Vizimpro<sup>®</sup>) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, wrzesień 2019

**Autorzy****Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.2 Etiologia i patogenezę .....	10
2.3 Rozpoznawanie .....	11
2.3.1 Klasyfikacja i ocena stopnia zaawansowania nowotworu .....	12
2.3.2 Ocena stanu sprawności .....	14
2.3.3 Diagnostyka molekularna .....	15
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	16
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	17
2.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	21
2.6.1 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I i II oraz IIIA (chorzy potencjalnie operacyjni) .....	22
2.6.2 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB....	23
2.6.3 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV .....	24
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	26
2.8 Wybór populacji docelowej .....	37
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>39</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	39
3.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	40
3.3 Status refundacyjny w Polsce .....	40
3.4 Wnioskowane warunki refundacji dla Vizimpro® .....	40
3.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Vizimpro® .....	42
3.6 Rekomendacje refundacyjne .....	43
3.6.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	43
3.6.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	47
<b>4 Technologie opcjonalne</b> .....	<b>50</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania .....	50
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....	51
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów .....	54
4.3.1 Afatynib .....	54
4.3.2 Erlotynib .....	56

4.3.3 Gefitynib .....	59
<b>5 Efekty zdrowotne .....</b>	<b>62</b>
<b>6 Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>65</b>
<b>7 Podsumowanie .....</b>	<b>66</b>
<b>Aneks 1. Program lekowy .....</b>	<b>67</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>73</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>75</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AJCC	Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem (ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> ),
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i> )
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )
HAS	Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Haute Autorité de Santé</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NCCN	Krajowa Sieć Onkologiczna (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
NCI	Narodowy Instytut Nowotworów (ang. <i>National Cancer Institute</i> )
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
PBAC	Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polimerase chain reaction</i> )
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )

<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RCHT</b>	chemioradioterapia
<b>RECIST</b>	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>RT</b>	radioterapia
<b>SIGN</b>	Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane (ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> )
<b>TNM</b>	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>Tumor Node Metastasis</i> )
<b>TTF</b>	czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i> )
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )
<b>TTSP</b>	czas do progresji objawowej (ang. <i>time to symptomatic tumour progression</i> )
<b>UICC</b>	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. <i>Union for International Cancer Control</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
<b>YLL</b>	utraczone lata życia (ang. <i>years of life lost</i> )

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dakomitynibu (Vizimpro®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

## Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, *NDRP*) jest najczęściej występującym typem pierwotnego raka płuca (ICD-10: C34) i stanowi około 85% wszystkich przypadków tej choroby (pozostałymi postaciami są rak drobnokomórkowy oraz znacznie rzadsze nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc). Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny oraz sposób leczenia, można wyróżnić następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*);
- gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*);
- wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*).
- bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*)

W komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca występują liczne zaburzenia molekularne, m.in. mutacje receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

## Epidemiologia

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi jednocześnie przyczynę największej liczby zgonów z powodów onkologicznych zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w Polsce w 2016 roku zdiagnozowano 22 196 nowych przypadków raka płuca. W tym samym czasie odnotowano 23 812 zgonów. Zgodnie z danymi Global Burden Of Diseases, Injuries, And Risk Factors Study 2010, rak płuc stanowił w Polsce trzecią w kolejności przyczynę utraty lat życia (YLL, ang. *years of life lost*).

Wśród raków płuca, rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym i stanowi około 85% zdiagnozowanych nowotworów płuca. Częstość mutacji w genie EGFR u chorych jest zmienna – dla populacji azjatyckiej wynosi 30-45%, natomiast u osób rasy kaukaskiej 10-15%.

## Metody leczenia

Postępowanie medyczne w przypadku raka płuca uzależnione jest od rozpoznania histologicznego, stopnia zaawansowania klinicznego, czynników prognostycznych i predykcyjnych. W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca zakres leczenia obejmuje: chirurgię, radioterapię, chemioterapię, immunoterapię i terapie ukierunkowane molekularnie. W wybranych przypadkach stosuje się leczenie skojarzone.

Podstawową metodą leczenia NDRP są: lobektomia, bilobektomia lub pneumonektomia, w każdym przypadku z limfadenektomią. Poza szczególnymi sytuacjami klinicznymi nie rekomenduje się wykonywania operacji oszczędzających (tumorektomii, segmentektomii).

Ponad 60% chorych z rozpoznany niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikowanych jest do leczenia paliatywnego, które obejmuje chemioterapię, leki ukierunkowane molekularnie, immunoterapię i radioterapię. Część chorych ze względu na niekorzystne czynniki prognostyczne kwalifikowana jest jedynie do leczenia objawowego, bez aktywnego leczenia onkologicznego. Leczenie systemowe obejmuje zastosowanie klasycznych cytostatyków, immunoterapii i leków ukierunkowanych molekularnie.

U chorych w IV stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca leczenie ma charakter paliatywny i obejmuje chemioterapię, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (w Polsce afatynib, gefitynib, erlotynib, ozymertynib w przypadku nowotworów z mutacją genu EGFR oraz kryzotynib i alektynib w przypadku nowotworów z obecnością rearanżacji genu ALK), radioterapię paliatywną, immunoterapię lub leczenie objawowe. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji genu EGFR i fuzyjnego genu EML4-ALK lub genu ROS1.

**Aktualne postępowanie medyczne nie pokrywa w pełni potrzeb medycznych w obszarze zapotrzebowania chorych z NDRP z mutacją EGFR.** Późna diagnoza uniemożliwia podjęcie leczenia radykalnego, czego efektem jest złe rokowanie u tej grupy pacjentów. Również jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL) u pacjentów z NDRP jest upośledzona ze względu na obciążenie objawowe (zmęczenie, problemy ze snem, kaszel, ból). Co więcej, obserwowany jest spadek jakości życia wraz z postępem choroby oraz w wyniku chemioterapii. **Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba leczenia wpływającego szczególnie na przeżycie całkowite, jak również na przeżycie wolne od progresji oraz poprawę jakości życia w tej grupie pacjentów. Dakomitynib jako jedyny spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR posiada kliniczne dowody pozytywnego wpływu na przeżycie całkowite. Starannie zaplanowana strategia leczenia w momencie diagnozy, w tym dostęp do różnych schematów terapii ukierunkowanych molekularnie, mogłaby pozwolić pacjentom na leczenie celowane, maksymalizując potencjalne korzyści w zakresie skuteczności leczenia, co mogłoby zapewnić pacjentom dłuższy okres stabilnej jakości życia i wydajne funkcjonowanie.**

Obecnie leczenie dorosłych, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, uprzednio nie leczonych farmakologicznie w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania odbywa się w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34). W ramach wymienionego wyżej programu lekowego, dla tej grupy pacjentów stosowane są afatynib, erlotynib oraz gefitynib. U chorych poddanych leczeniu z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej, u których stwierdzono mutację oporności T790M stosowany jest ozymertynib.

## Sytuacja refundacyjna

Produkt leczniczy Vizimpro® nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

## Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli, pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, uprzednio nie leczeni farmakologicznie w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi dakomitynib (produkt leczniczy Vizimpro®);
- (C) komparatory, do których należą:
  - afatynib;
  - erlotynib;



- gefitynib.
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - w zakresie skuteczności:
    - przeżycie całkowite (ang. overall survival);
    - przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival);
    - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate);
    - jakość życia (ang. quality of life).
  - w zakresie bezpieczeństwa:
    - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events);
    - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events);
    - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse events).
- (S) typ badań, tj.: badania RCT lub dowody o niższej wiarygodności w przypadku braku RCT.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dakomitynibu (Vizimpro®) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywną mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania dakomitynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

**Niedrobnokomórkowy rak płuca** (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP) jest najczęściej występującym typem pierwotnego raka płuca (ICD-10: C34) i stanowi około 85% wszystkich przypadków tej choroby (pozostałymi postaciami są rak drobnokomórkowy oraz znacznie rzadsze nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc). Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny oraz sposób leczenia, można wyróżnić następujące podtypy NDRP [Krzakowski 2019]

- gruczolowy - diagnozowany u około 45% pacjentów;
- płaskonabłonkowy - diagnozowany u około 30% pacjentów;
- wielkokomórkowy - diagnozowany u około 10% pacjentów;
- bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*) - diagnozowany u <15% pacjentów.

Niedrobnokomórkowy rak płuca cechuje się wieloma mutacjami, m.in. receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [Kutkowska 2017].

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca jest narażenie na substancje zawarte w dymie tytoniowym. Szacuje się, że palenie papierosów jest przyczyną ok. 90% wszystkich zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe zmniejszanie się ryzyka zachorowania na nowotwór płuc, jednak nigdy nie wraca do poziomu jak u osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór płuca dotyczy także tzw. biernych palaczy. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ~1/3 zachorowań na raka płuca u osób niepalących, mieszkających z palaczami tytoniu i ~1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących [Szczeklik 2016, Krzakowski 2019].

Inne czynniki mające znaczenie w etiologii raka płuca:

- predyspozycje genetyczne (m.in. polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA);
- narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące i niektóre substancje czynne w tym cytostatyki.
- wiek.

Część z ww. czynników może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Na przestrzeni ostatnich lat, w związku z rozwojem w obszarze biologii molekularnej nowotworów, zidentyfikowano wiele szlaków molekularnych odpowiedzialnych za rozwój NDRP. Jednym z nich jest nadekspresja receptorów dla czynników wzrostu i angiogenezy oraz mutacje w kodujących je genach. Jednym z czynników wzrostowych jest naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, ang. *epidermal growth factor*). Mutacja w obrębie receptora dla EGF (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) ma bardzo istotne znaczenie dla patogenezy NDRP [Wojtukiewicz 2008]. Mutacja domeny wewnątrzkomórkowej receptora dla EGF, który posiada aktywność kinazy tyrozynowej, powoduje ciągłe pobudzanie kinazy i proliferację komórek nowotworowych [Doebele 2010].

Częstość występowania mutacji EGFR jest większa wśród osób niepalących niż palaczy lub osób w przeszłości palących, co sugeruje udział innych czynników w rozwoju NDRP z mutacją EGFR. Nadekspresja EGFR może pojawiać się w wyniku działania różnych mechanizmów, takich jak zwiększenie liczby kopii genu, modyfikacje epigenetyczne oraz aktywacja przez onkogenne wirusy. Częstość mutacji EGFR w NDRP różni się w zależności od pochodzenia etnicznego, płci i podtypu histologicznego. Częstsze występowanie mutacji EGFR obserwowane jest wśród [Werutsky 2016, Zhang 2016]:

- kobiet;
- niepalących;
- osób z rozpoznaniem gruczolaka rakowego;
- populacji azjatyckiej.

Częstość występowania mutacji EGFR nie różni się w zależności od stadium choroby czy historii chemioterapii [Zhang 2016].

Najczęstsze mutacje EGFR u chorych na NDRP polegają na delecji w eksonie 19 oraz swoistej mutacji punktowej w eksonie 21 kodonu 858. Wymienione nieprawidłowości stanowią ok. 80-90% wszystkich wykrytych mutacji EGFR. Mutacje te wykryto głównie w gruczolakorakach u niepalących kobiet. Mutacje w obrębie eksonu 18 i 20 są rzadsze i są wykrywane u około 15-20% pacjentów. Niewykluczone, że mutacja EGFR jest kluczowym zdarzeniem molekularnym w rozwoju NDRP u osób niepalących [Kutkowska 2017]. Rokownicze znaczenie aktywujących mutacji w genach EGFR nie zostało ostatecznie potwierdzone, ale obecność tych zaburzeń (odpowiednio 10-15% i 3-5% chorych rasy białej) jest silnie związana z aktywnością odpowiednich leków ukierunkowanych molekularnie.

## 2.3 Rozpoznawanie

Rak płuca należy do nowotworów, w których objawy występują zwykle późno, a obrazy rentgenograficzne mogą być bardzo zróżnicowane. Dodatkowo, prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub obecności małej zmiany wewnątrzskrzelowej. Badaniami uzupełniającymi do klasycznego RTG są TK, MRI oraz PET-TK [Krzakowski 2019].

Podstawową metodą diagnostyczną dla niedrobnokomórkowego raka płuca jest badanie uzyskanego z guza materiału histologicznego (preferowane) lub cytologicznego. Materiał do badania patomorfologicznego uzyskiwany jest zwykle w czasie fiberoskopii. Dla zmian o obwodowej lokalizacji, rozpoznanie oparte jest najczęściej na cytologicznej lub histologicznej ocenie materiału uzyskanego drogą biopsji przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela. Cele badania patomorfologicznego w diagnostyce raka płuca obejmują ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego [Krzakowski 2019].

### 2.3.1 Klasyfikacja i ocena stopnia zaawansowania nowotworu

Dokładne ustalenie zaawansowania nowotworu stanowi warunek racjonalnej kwalifikacji do leczenia chorych na raka płuca. Ocena zaawansowania realizowana jest za pomocą klasyfikacji TNM obejmującej ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M).

W przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, podobnie jak w przypadku chorych na inne nowotwory łagodne, stosuje się klasyfikację cTNM, gdzie c oznacza kliniczne zaawansowanie nowotworu, tj. w przypadku raka płuca zaawansowanie ustalone na podstawie informacji uzyskanych w badaniu fizykalnym, badaniach obrazowych, endoskopowych, chirurgicznych zabiegów zwiadowczych oraz w badaniu wysięku płucznego i osierdziowego [Szczeklik 2016, Krzakowski 2019].

Obowiązująca obecnie 8. edycja klasyfikacji, opracowana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC, ang. *Union for International Cancer Control*) oraz Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem (AJCC, ang. *American Joint Committee on Cancer*), ogłoszona została w grudniu 2016 roku z datą wejścia w życie: 1 stycznia 2017 roku. Poniżej przedstawiono klasyfikację TNM oraz stopnie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (Tab. 1 i Tab. 2) [klasyfikacja TNM].

**Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca.**

Cecha	Charakterystyka
Cecha T	
T1	Guz o wymiarze $\leq 3$ cm.
T1mi	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny.
T1a	Guz o wymiarze $\leq 1$ cm.
T1b	Guz o wymiarze $> 1-2$ cm.
T1c	Guz o wymiarze $> 2-3$ cm.
T2	Guz o wymiarze $> 3$ cm, ale $\leq 5$ cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej,</li> <li>• naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma lub obturacyjne zapalenie płuca.</li> </ul>

Cecha	Charakterystyka
T2a	Guz o wymiarze > 3-4 cm.
T2b	Guz o największym wymiarze > 4-5 cm.
T3	Guz > 5 cm, ale ≤ 7 cm lub naciekający bezpośrednio jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, opłucną ścienną, nerw przeponowy lub osierdzie śienne, lub guz z guzami satelitarnymi w obrębie tego samego płata.
T4	Guz > 7 cm lub każdej wielkości naciekający jedno miejsce z wymienionych: śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przetyk, trzon kręgowy, przeponę, lub zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne.
Cecha N	
Nx	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych.
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza pierwotnego lub ich bezpośrednie naciekanie.
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego lub do węzłów pod ostrogą główną.
N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej niż guz,</li> <li>przerzuty do węzłów nadobojczykowych.</li> </ul>
Cecha M	
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu.
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu do jednego odległego narządu.
M1c	Obecność przerzutów do jednego lub kilku odległych narządów.

**Tab. 2. Stopnie zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM.**

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Stopień IA	T1	N0	M0
Stopień IA1	T1mi, T1a	N0	M0
Stopień IA2	T1b	N0	M0
Stopień IA3	T1c	N0	M0
Stopień IB	T2a	N0	M0
Stopień IIA	T2b	N0	M0
Stopień IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIIA	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0,N1	M0
Stopień IIIB	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0

Stopień IIIC	T3, T4	N3	M0
Stopień IV	Każde T	Każde N	M1
Stopień IVA	Każde T	Każde N	M1a,b
Stopień IVB	Każde T	Każde N	M1c

### 2.3.2 Ocena stanu sprawności

W ramach diagnostyki dokonywana jest również ocena stanu sprawności chorych z wykorzystaniem przede wszystkim skali Karnofsky'ego oraz ECOG/Zubroda-WHO. W oparciu o otrzymane wyniki podejmowana jest m. in. decyzja dotycząca kwalifikacji do leczenia onkologicznego bądź o jej braku. Za pomocą narzędzi oceny stanu sprawności dokonywana jest również ocena jakości życia pacjentów [Szczeklik 2016]. Narzędziem często stosowanym do obiektywnego pomiaru jakości życia chorych leczonych z powodu raka jest kwestionariusz EORTC QLQ-C30.

Skala Karnofsky'ego jest skalą procentową pozwalającą określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, w której 100% przypisano dla braku dolegliwości i objawów choroby, natomiast 0% do stanu zgon. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 3).

**Tab. 3. Skala sprawności Karnofsky'ego.**

Stopień sprawności (%)	Definicja
100	Brak dolegliwości i objawów choroby.
90	Chory jest zdolny do normalnego funkcjonowania, obecność objawów choroby.
80	Chory jest zdolny do niemal pełnej aktywności, obecność objawów choroby.
70	Chory jest w stanie wykonywać czynności osobiste, nie jest jednak zdolny do normalnej aktywności lub pracy.
60	Chory wymaga okresowej pomocy, ma ograniczoną zdolność wykonywania czynności osobistych.
50	Chory wymaga częstej pomocy oraz opieki medycznej.
40	Stan niewydolności i konieczność kompleksowej opieki.
30	Stan poważnej niewydolności, wskazana hospitalizacja.
20	Bardzo zły stan pacjenta, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego.
10	Agonia, szybko postępująca choroba, bezpośrednie zagrożenie życia.
0	Zgon.

Ocena ogólnej sprawności chorego z wykorzystaniem 6-stopniowej skali ECOG/Zubroda-WHO, zawiera się w zakresie od stopnia 0. oznaczającego prawidłową sprawność do stopnia 5. oznaczającego zgon. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 4).

**Tab. 4. Skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG/Zubroda-WHO).**

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

### 2.3.3 Diagnostyka molekularna

Przed planowanym leczeniem konieczne jest ustalenie rozpoznania patomorfologicznego. W przypadkach uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo obecności nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego [Krzakowski 2019]. Choć takie sytuacje mogą mieć miejsce, szczególnie u chorych z trudnodostępными zmianami dąży się do uzyskania precyzyjnej odpowiedzi, tym bardziej, że dostosowanie ewentualnej terapii powinno opierać się na profilu molekularnym nowotworu.

Współczesna diagnostyka raka płuca obejmuje również badania molekularne. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie, a w przypadku materiału cytologicznego wskazane jest „zatopienie” materiału cytologicznego w bloku parafinowym. Alternatywą dla badania molekularnego z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny obecnego w osoczu krwi wolnego DNA, tzw. biopsja płynna [Krzakowski 2019].

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie mutacji genu EGFR, aktywujących i odpowiadających za oporność, które de novo występują u odpowiednio 10-15% i 1% chorych. Ocenę genu EGFR w zakresie eksonów 18.-21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (test certyfikowany do diagnostyki klinicznej). W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności mutacji T790M w genie EGFR (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR). Ocena stanu genu KRAS nie jest konieczna, ponieważ jego stan nie wpływa na wybór metody leczenia systemowego



[Krzakowski 2019]. Wprowadzony w Polsce w roku 2015 pakiet onkologiczny umożliwia świadczeniodawcom sfinansowanie diagnostyki wstępnej i diagnostyki pogłębionej poprzez kwoty ryczałtowe wyznaczone dla poszczególnych nowotworów, pod warunkiem dotrzymania ustawowych terminów przewidzianych na diagnostykę. Zgodnie z nowymi regulacjami, badania molekularne i genetyczne powinny być wykonywane choremu w trybie ambulatoryjnym w ramach diagnostyki pogłębionej, natomiast świadczeniodawca zobowiązany jest do przestrzegania zasad postępowania medycznego zawartych w standardach określonych w obowiązujących przepisach oraz w wytycznych, zaleceniach i rekomendacjach wydawanych przez towarzystwa naukowe zrzeszające specjalistów z właściwych dziedzin medycyny [Dziedziszko 2015]. Obecnie diagnostyka molekularna finansowa jest przez NFZ.

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

We wczesnej fazie rak płuca przebiega najczęściej bezobjawowo. W trakcie rozwoju tej choroby u większości chorych pojawiają się takie objawy podmiotowe, jak: kaszel (dotyczy 80% pacjentów), nawracające stany zapalne (40%), duszności (15%), ból w klatce piersiowej (15%). Utrata masy ciała i osłabienie odnotowywane są w późniejszej fazie choroby. Bardziej charakterystycznym objawem raka płuca jest krwioplucie, pojawiające się u 20-50% pacjentów [Szczeklik 2015, Raport FWZ]. Ze względu na fakt, że większość z wyżej wymienionych objawów nie jest charakterystyczna dla nowotworu płuca, najczęściej rozpoznanie NDRP następuje w wysokim stopniu klinicznego zaawansowania (III lub IV stopień wg TNM). W Polsce u około 75% pacjentów rak płuca diagnozowany jest w zaawansowanym stadium rozwoju choroby [Dylewska 2016]. Tak późna diagnoza uniemożliwia podjęcie leczenia radykalnego, czego efektem są złe rokowania u chorych z NDRP [Krzakowski 2001].

Rokowanie zależy od stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, który jest określany według klasyfikacji TNM (cTNM i pTNM). Leczenie chirurgiczne jest metodą postępowania, która we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania pozwala na uzyskanie najlepszych wyników (50-75% przeżyć 5-letnich w I stopniu oraz 25-50% w II stopniu zaawansowania). Wyłącznie leczenie chirurgiczne nie zapewnia wyleczenia wszystkich chorych - u około 50-70% dochodzi do nawrotu nowotworu (w większości pod postacią przerzutów odległych). Wyniki leczenia chorych w stadium miejscowego zaawansowania NDRP są wyraźnie gorsze - przeżycie 5-letnie nie przekracza 20% w stopniu IIIA i 10% w stopniu IIIB. U części chorych w stopniu IIIA istnieje możliwość doszczętnego wycięcia nowotworu, aczkolwiek wskaźniki nawrotów miejscowych i rozsiewu są wyższe niż w stopniach I i II [Krzakowski 2011]. W zaawansowanym stadium choroby przeżycie 5-letnie nie przekracza 5% [Howlander 2014]. W Polsce szacuje się, że jedynie około 13,5% chorych na raka płuca przeżywa 5 lat od rozpoznania [Krzakowski 2019].

Ponieważ rokowanie u pacjentów z zaawansowanym NDRP pozostaje niekorzystne, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL) ma ogromne znaczenie. Wykazano, że pacjenci z NDRP mają obniżoną jakość życia. Największy wpływ NDRP odnotowany został w przypadku

ogólnego stanu zdrowia oraz funkcjonowania emocjonalnego. Ponadto pacjenci raportowali obecność następujących objawów: zmęczenie, problemy ze snem, kaszel oraz skarżyli się na zwiększoną potrzebę przyjmowania leków przeciwbólowych [Chabowski 2017]. Progresa choroby łączy się z pogorszeniem jakości życia [Chouaid 2013].

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi jednocześnie przyczynę największej liczby zgonów z powodów onkologicznych zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w Polsce w 2016 roku zdiagnozowano 22 196 nowych przypadków raka płuca. W tym samym czasie odnotowano 23 812 zgonów [dane KRN]. Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań [PTOK 2014].

Dane dotyczące zapadalności na raka płuca zestawiono w oparciu o wyniki z raportu Globocan [GLOBOCAN 2018] oraz na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [dane KRN]. Z danych tych wynika, że zapadalność w Polsce szacuje się na około 19,1-24,5/100 000 w populacji kobiet oraz na około 44,4-52,7/100 000 w populacji mężczyzn. Ponieważ niniejszy wniosek dotyczy wyłącznie populacji dorosłych pacjentów, z danych KRN wyodrębniono również zachorowalność wyrażoną wartościami ASR (ang. *age-standardised rates*) w populacji 20+.<sup>\*</sup>

**Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce.**

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Źródło
populacja kobiet			
2018	wszystkie grupy wiekowe	24,5/100 000	GLOBOCAN 2018
2018	20+	40,9/100 000	
2016	wszystkie grupy wiekowe	19,1/100 000	KRN
2016	20+	31,9/100 000	KRN
populacja mężczyzn			
2018	wszystkie grupy wiekowe	52,7/100 000	GLOBOCAN 2018
2018	20+	87,9/100 000	GLOBOCAN 2018
2016	wszystkie grupy wiekowe	44,4/100 00	KRN
2016	20+	73,9/100 00	KRN
ogółem			
2018	wszystkie grupy wiekowe	36,5/100 000	GLOBOCAN 2018
2018	20+	60,9/100 000	GLOBOCAN 2018

<sup>\*</sup> Brak możliwości wyodrębnienia populacji powyżej 18. roku życia, w związku z czym konieczne było przyjęcie zapadalności oszacowanej w grupie wiekowej 20+.

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Źródło
2016	wszystkie grupy wiekowe	30,0/100 000	KRN
2016	20+	49,9/100 000	KRN

**Tab. 6. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych przypadków raka płuca w Polsce.**

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Źródło
populacja kobiet			
2018	wszystkie grupy wiekowe	10 588	GLOBOCAN 2018
2018	20+	10 587	GLOBOCAN 2018
2016	wszystkie grupy wiekowe	7 730	KRN
2016	20+	7 729	KRN
populacja mężczyzn			
2018	wszystkie grupy wiekowe	17 995	GLOBOCAN 2018
2018	20+	17 995	GLOBOCAN 2018
2016	wszystkie grupy wiekowe	14 466	KRN
2016	20+	14 465	KRN
ogółem			
2018	wszystkie grupy wiekowe	28 583	GLOBOCAN 2018
2018	20+	28 582	GLOBOCAN 2018
2016	wszystkie grupy wiekowe	22 196	KRN
2016	20+	22 194	KRN

Wśród raków płuca, rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym. Najczęściej raportowany przez ESMO, PTOK, NCI oraz w publikacjach Rzyman 2008 i Jassem 2014 odsetkiem chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca jest 85% (Tab. 7.). U większości chorych (ok. 58% - Tab. 8.) NDRP diagnozowany jest w III/IV stopniu zaawansowania.

**Tab. 7. Odsetek chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca.**

Odsetek wśród chorych na raka płuca (%)	Źródło
85-90	ESMO 2014
85	PTOK 2014
85	Rzyman 2008
85	Jassem 2014
87	National Cancer Institute 2007
mediana 85%	

**Tab. 8. Odsetek chorych w stadium zaawansowania III/IV wśród chorych na raka płuca.**

Odsetek wśród chorych na raka płuca (%)	Źródło
57	Howlader 2011
ok. 60	Rzyman 2008
średnia 58,5%	

Szczególną grupę chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca stanowią osoby ze stwierdzoną mutacją aktywującą w obrębie genu EGFR. Częstość mutacji w genie EGFR u chorych jest zmienna – dla populacji azjatyckiej wynosi 30-45%, natomiast u osób rasy kaukaskiej 10-15%. Wspomniana mutacja dotyczy głównie chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego [Knetki-Wróblewska 2014].

Według opinii ekspertów liczebność pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR diagnozowanych w ciągu roku wynosi około 700-1000 osób [AWA ozymertynib] – patrz poniższa tabela (Tab. 9).

**Tab. 9. Liczebność pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR - opinie ekspertów.**

Populacja	Liczebność populacji	Źródło
Pacjenci z potwierdzoną obecnością mutacji EGFR - nowe zachorowania w ciągu roku	700	AWA ozymertynib; opinia eksperta (Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk -Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki)
	Okolo 1000	AWA ozymertynib; opinia eksperta (Prof. Dr hab. med. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy)

Poniżej przedstawiono dane NFZ z SMPT dotyczące liczby pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramach programów lekowych B.6. (leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca) oraz B.63 (leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu), obejmujące lata 2012-2018 [AWA ozymertynib].

**Tab. 10. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej w danym roku [AWA ozymertynib].**

TKIs	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Afatynib	-	-	-	34	107	133	116
Erlotynib	-	28	67	91	83	93	106
Gefitynib	43	56	56	49	68	75	90
SUMA	43	84	123	174	258	301	312

## Obciążenie chorobą

Według danych NFZ, w związku z rozpoznaniem raka płuca (C34), sfinansowano w 2011 roku świadczenie zdrowotne (diagnostyczne i terapeutyczne) udzielone 58 657 chorym z potwierdzonym rozpoznaniem. W tym samym okresie sumaryczne nakłady NFZ związane z rakiem płuca wyniosły w skali kraju 751,8 mln zł. Po raku piersi i nowotworach jelita grubego, rak płuca jest najbardziej kosztochłonnym rozpoznaniem onkologicznym [Śliwczyński 2014, Dziadziuszko 2015]. Dane z raportu opublikowanego w 2016 dotyczącego raka płuca w Polsce wskazują, że w 2015 wartość świadczeń zrealizowanych w ramach programu lekowego NFZ wyniosła 70,5 mln zł. Z kolei koszty chemioterapii w tym samym okresie wyniosły 276,8 mln zł, zaś koszty radioterapii i leczenia chirurgicznego odpowiednio 123,3 mln zł i 84,3 mln zł. Łączna wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w 2015 roku w zakresie leczenia raka płuca wyniosła 575,3 mln zł [Dylewska 2016]. Nowsze dane opublikowane w 2018 roku wskazują, że w samym województwie dolnośląskim koszty bezpośrednie leczenia nowotworów płuc wyniosły w 2016 roku 48,9 mln zł. W tym samym okresie wydatki ZUS na renty związane z chorobą nowotworową płuc wyniosły 10,7 mln PLN. Szacunkowe koszty traconej produktywności oszacowano zaś na 296,5 mln zł [Nojszewska 2018].

W celu określenia obciążenia rakiem płuca wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu [WHO DALY 2015]. Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) są najbardziej wszechstronną miarą zdrowia ludności i łączą stopień niepełnosprawności i śmiertelności związanej z chorobą w jedną wartość.

Zgodnie z danymi zawartymi w raporcie Global Burden Of Diseases, Injuries, And Risk Factors Study 2010 dla Polski [GBD Poland 2010], rak płuca stanowił trzecią w kolejności przyczynę utraty lat życia (YLL, ang. *years of life lost*)<sup>†</sup> przy wartości YLL równej 492 000 w 2010 roku. Była to również czwarta z kolei przyczyna DALY w 2010 roku [GBD Poland 2010].

DALY dla raka płuc, tchawicy i oskrzeli określono na podstawie badania, którego celem było wyznaczenie globalnych obciążeń dla chorób nowotworowych [GBC 2013, Murray 2015]. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11.

---

<sup>†</sup> Utracone lata życia (ang. *years of life lost*, YLL) to wskaźnik służący do pomiaru przedwczesnej śmiertelności poprzez nakładanie większej wagi zgonom młodszych niż starszych osób.

---

**Tab. 11. Wartość wskaźnika DALY dla raka tchawicy, oskrzeli i płuca wg WHO.**

Region	Wskaźnik DALY standaryzowany wg wieku na 100 000		DALY w tysiącach	
	1990	2013	1990	2013
Globalnie	657,15	542,82	24 892,24	34 732,89
Polska	1149,65	943,12	461,05	529,93

*Źródło: GBC 2013*

W badaniu Soerjomataram 2012 przedstawiono wartość DALY dla raka płuca (kody ICD-10: C33-34) z uwzględnieniem poszczególnych analizowanych regionów, w tym Europy Wschodniej. W przypadku mężczyzn, rak płuc przyczynił się do utraty aż 959 lat życia w zdrowiu, natomiast w przypadku kobiet do utraty 182 lat życia w zdrowiu (Tab. 12) [Soerjomataram 2012].

**Tab. 12. Wartość wskaźnika DALY dla raka płuc z podziałem na poszczególne regiony Europy.**

Region	Wartość DALY/100 000 osób	
	Mężczyźni	Kobiety
Europa Wschodnia	959	182
Europa Północna	520	376
Europa Południowa	760	200
Europa Zachodnia	671	303

*Źródło: Soerjomataram 2012*

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie chorych na raka płuca powinno być zaplanowane przez wielospecjalistyczny zespół oraz prowadzone w ośrodkach z pełną dostępnością do współcześnie obowiązujących metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego, radioterapii i leczenia systemowego. Ośrodki te powinny mieć odpowiednie doświadczenie i możliwości prowadzenia skojarzonego leczenia oraz odpowiedniego postępowania w przypadkach wystąpienia – często nieuniknionych – powikłań [PTOK 2019].

Postępowanie medyczne w przypadku raka płuca uzależnione jest od rozpoznania histologicznego, stopnia zaawansowania klinicznego, czynników prognostycznych (stopień zaawansowania klinicznego, stan sprawności fizycznej, stopień utraty masy ciała oraz obecność ciężkich chorób współistniejących) i predykcyjnych [Kowalski 2013].

## **2.6.1 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I i II oraz IIIA (chorzy potencjalnie operacyjni)**

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I i II oraz IIIA (chorzy potencjalnie operacyjni) realizowane może być poprzez leczenie chirurgiczne, pooperacyjną radioterapię, pooperacyjną chemioterapię oraz leczenie przedoperacyjne.

### **Leczenie chirurgiczne**

U chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego. W przypadku chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 resekcję mięszu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych, pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) oraz uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii. Lobektomia jest metodą z wyboru u chorych, którzy kwalifikują się do resekcji. Pneumonektomia wykonywana jest wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia. Obu rodzajom resekcji towarzyszy usunięcie węzłów chłonnych wnąki po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersia. U chorych w I stopniu oraz części pacjentów w II stopniu zaawansowania zalecaną metodą leczenia jest lobektomia wideotorakoskopowa. W przypadku, kiedy nie jest możliwe wykonanie resekcji z powodu istotnych przeciwwskazań lub niewyrażenia zgody chorego, do rozważenia jest zastosowanie radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK. Leczenie to można przeprowadzić u chorych, którzy są w dobrym stanie sprawności i nie mają istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-krażeniowej. Chorzy z obwodowym guzem niewielkich rozmiarów (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna radioterapia. Metoda ta pozwala uzyskać odsetek miejscowych wyleczeń zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego [PTOK 2019].

### **Pooperacyjna radioterapia**

Uzupełniająca radioterapia jest wskazana w przypadku stwierdzenia obecności komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym. Nie jest natomiast zalecana po doszczętnym wycięciu nowotworu i w przypadku obecności cech pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. Leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji [PTOK 2019].

### **Pooperacyjna chemioterapia**

Pooperacyjną chemioterapię można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, przy pełnej rekonwalescencji po operacji oraz przy braku istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych.

W przypadku chorych z współwystępującymi wskazaniami do pooperacyjnej radioterapii, możliwe jest rozpoczęcie jej z chemioterapią [PTOK 2019].

## **Leczenie przedoperacyjne**

Przedoperacyjną chemioterapię można rozważyć u pacjentów w stopniu zaawansowania pIIIa, u których istnieje możliwość przeprowadzenia lobektomii, po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia. Konieczne jest staranne monitorowanie odpowiedzi i tolerancji. Leczenie chirurgiczne możliwe jest do przeprowadzenia po ustąpieniu objawów toksyczności hematologicznej, po trzytygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu chemioterapii [PTOK 2019].

### **2.6.2 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB**

Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IIIA, u których nie jest możliwe wykonanie doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub z innych przyczyn, powinni otrzymać radioterapię lub chemioradioterapię zgodnie z zasadami obowiązującymi w stopniu IIIB. Pierwotne leczenie chirurgiczne zgodnie z zasadami postępowania u chorych w stopniach II-IIIa można rozważyć u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1-3N3 i T4N2-N3 nie kwalifikują się do resekcji i metodą wyboru w tej grupie jest radioterapia lub chemioradioterapia.

Radiochemioterapię – szczególnie jednoczesną – można zastosować wyłącznie u chorych, którzy są w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej chemioradioterapii (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć zastosowanie 2-4 cykli chemioterapii poprzedzających radioterapię, przy monitorowaniu odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe. U wybranych chorych w wieku > 70 lat, którzy są w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współwystępujących, możliwe jest zastosowanie sekwencyjnej chemioterapii i radioterapii. Napromienianie należy rozpocząć w ciągu 2-3 tygodni od zakończenia chemioterapii. Stosowanie chemioterapii przed lub po równoczesnej radiochemioterapii (leczenie indukujące/konsolidujące) nie zwiększa skuteczności terapii, wiąże się natomiast z nasileniem działań niepożądanych i nie jest zalecane.

W radykalnej radioterapii (wyłącznej lub w skojarzeniu z chemioterapią) stosuje się dawkę 60-66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8-2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem. Napromieniana objętość powinna obejmować obszar guza pierwotnego oraz zajętych węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia. Przeciwwskazaniami do radykalnej radioterapii lub chemioradioterapii są m.in. upośledzony stan sprawności (stopień 2. lub wyższy wg skali WHO), obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie, ubytek masy ciała powyżej 10% wartości należnej w ciągu 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia oraz współwystępowanie innych poważnych chorób. W wymienionych przypadkach zastosowanie znajduje paliatywna radioterapia lub chemioterapia [PTOK 2019].



### **2.6.3 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV**

U chorych w IV stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca leczenie ma charakter paliatywny i obejmuje chemioterapię, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, immunoterapię, radioterapię paliatywną lub leczenie objawowe. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego. Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji genu EGFR i fuzyjnego genu EML4-ALK lub genu ROS1 [NCCN 2018]. Obecność tych zaburzeń stanowi czynnik predykcyjny dla leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (w Polsce obecnie stosowane są – afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib) oraz ALK lub ROS1 (w Polsce obecnie stosowany jest kryzotylinib i alektylinib refundowane w rakach płuca z translokacją ALK) [PTOK 2019].

#### **Chemioterapia**

Paliatywną chemioterapię u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO); należyj masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; braku obecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego; odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego; możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST w wersji 1.1. Pacjenci, którzy nie spełniają wszystkich wyżej wymienionych warunków, mogą otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. Paliatywna radioterapia, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej. W zaawansowanym NDRP stosowana jest chemioterapia według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami możliwe jest do rozważenia jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną). W przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania dwulekowych schematów z udziałem pochodnych platyny można rozważyć jednolekową chemioterapię. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej chemioterapii. U chorych na raka niepłaskonabłonkowego pemetreksed w drugiej linii leczenia jest nieco skuteczniejszy od docetakselu [PTOK 2019].

#### **Immunoterapia**

Spośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną wartość w leczeniu pierwszej linii ma pembrolizumab (inhibitor PD-1). Łączne stosowanie immunoterapii i chemioterapii w pierwszej linii leczenia nie jest dotychczas w Polsce

refundowane. Stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem leków anty-PD-1 (np. pembrolizumab i niwolumab) lub anty-PD-L1 (np. atezolizumab) może powodować działania niepożądane, takie jak wysypka, biegunka, dysfunkcja wątroby i niedoczynność przysadki lub tarczycy [PTOK 2019].

#### **Leczenie ukierunkowane molekularnie**

Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie EGFR. Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych o znacznym nasileniu. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii jest uzasadnione jedynie u chorych z mutacją w genie EGFR. W przypadku chorych z rearanżacją genów ALK i ROS1 uzasadnione jest stosowanie kryzotyningu (w Polsce dotychczas wskazanie dla kryzotyningu jest refundowane wyłącznie u chorych z rearanżacją genu ALK). Czas leczenia powinien zależeć od jego tolerancji i uzyskanych efektów. U chorych z mutacją genu EGFR, u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20. genu EGFR [PTOK 2019].

Leczenie dorosłych, uprzednio nieleczonych farmakologicznie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania odbywa się w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34). W ramach tego programu lekowego, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania stosowane są afatynib, erlotynib oraz gefitynib.

Aktualne postępowanie medyczne nie pokrywa w pełni potrzeb medycznych w obszarze zapotrzebowania chorych z NDRP z mutacją EGFR. Późna diagnoza uniemożliwia podjęcie leczenia radykalnego, czego efektem jest złe rokowanie u tej grupy pacjentów. Również jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL) u pacjentów z NDRP jest upośledzona ze względu na obciążenie objawowe (zmęczenie, problemy ze snem, kaszel, ból). Co więcej, obserwowany jest spadek jakości życia wraz z postępem choroby oraz w wyniku chemioterapii. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba udostępnienia leczenia wpływającego szczególnie na przeżycie całkowite, jak również przeżycie wolne od progresji oraz wzrost jakości życia w grupie pacjentów chorych na NDRP. Starannie zaplanowana strategia leczenia w momencie diagnozy mogłaby pozwolić pacjentom na leczenie ukierunkowane, maksymalizując potencjalne korzyści w zakresie skuteczności leczenia, co mogłoby zapewnić pacjentom dłuższy okres stabilnej jakości życia i wydajne funkcjonowanie [PTOK 2019].

## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących zalecenia postępowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc. Ze względu na rozwój technologii i publikację nowych badań klinicznych w dziedzinie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc, w tym zastosowania dakomitynibu, uwzględniano tylko publikacje od 2008 roku. Data ostatniego przeszukiwania to 13.08.2019. Odnaleziono 11 wytycznych: 2 wytyczne ogólnoeuropejskie, 1 polskie wytyczne oraz 7 wytycznych zagranicznych instytucji.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w niedrobnokomórkowym raku płuca:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2018 roku [NCCN 2018];
- National Cancer Institute (NCI) z 2017 roku [NCI 2017];
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2015 i 2017 roku [ASCO 2015, ASCO 2017];
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku, aktualizacja na dzień 17.05.2019 [PTOK 2019];
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2014, 2016 i 2019 roku [ESMO 2014, ESMO 2016, ESMO 2019];
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2011 i 2019 roku [NICE 2011, NICE 2019];
- Cancer Care Ontario (CCO) z 2016 roku [CCO 2016];
- Alberta Health Services (AHS) z 2013 [AHS 2013];
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2014 roku [SIGN 2014].

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w zidentyfikowanych dokumentach opisano poniżej oraz podsumowano w Tab. 13.

**Tab. 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - leczenie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2018 (Stany Zjednoczone)	<b>Diagnostyka</b> Oznaczenie <b>mutacji genu EGFR</b> oraz rearanżacji genu ALK należy wykonać u chorych z zaawansowanym NDRP o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe. Zalecana jest diagnostyka w kierunku rearanżacji ROS1 i PD-L1 (kategoria 1).  <b>Leczenie</b>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów w stanie sprawności 0-4 w skali ECOG, z <b>mutacją EGFR</b> wykrytą przed wdrożeniem pierwszej linii chemioterapii zalecane jest podjęcie leczenia erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem (kategoria 1).</li> <li>• U pacjentów z <b>mutacją EGFR</b> wykrytą w trakcie stosowania pierwszej linii chemioterapii należy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przerwać zaplanowaną chemioterapię i rozpocząć podawanie erlotynibu, afatynibu lub gefitynibu;</li> <li>○ dokończyć zaplanowaną chemioterapię włączając równocześnie leczenie erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem (kategoria 2A).</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów w stanie sprawności 0-4 w skali ECOG, z rearanżacją ROS1 wykrytą przed wdrożeniem pierwszej linii chemioterapii zalecane jest podjęcie leczenia kryzotynibem (kategoria 2a).</li> <li>• U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dwulekowych schematów chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna + pemetreksed;</li> <li>▪ cisplatyna + gemcytabina (wykazano wyższą skuteczność oraz redukcję toksyczności dwulekowej chemioterapii cisplatyną i pemetreksedem w porównaniu do dwulekowej chemioterapii cisplatyną i gemcytabiną) (kategoria 1);</li> <li>▪ dodatkowe opcje terapeutyczne: cisplatyna + paklitaksel, cisplatyna + etopozyd, cisplatyna + docetaksel, cisplatyna + winorelbina, karboplatyna + pemetreksed, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>○ dwulekowych schematów chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli nie występuje krwiooplucie: cisplatyna + pemetreksed + bewacyzumab (kategoria 1), karboplatyna + pemetreksed + bewacyzumab lub karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (kategoria 2A - pozostałe 2 schematy).</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 2 w skali ECOG zaleca się stosowanie następujących schematów chemioterapii: paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + pemetreksed, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, docetaksel, gemcytabina, etopozyd, paklitaksel, pemetreksed, winorelbina, irynotekan, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 2A).</li> <li>• U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 3-4 w skali ECOG zaleca się podjęcie leczenia zachowawczego (kategoria 2A).</li> <li>• U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dwulekowych schematów chemioterapii:</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna + gemcytabina (wykazano wyższą skuteczność dwulekowej chemioterapii cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do dwulekowej chemioterapii cisplatyną i pemetreksedem) (kategoria 1);</li> <li>▪ dodatkowe opcje terapeutyczne: cisplatyna + paklitaksel, cisplatyna + etopozyd, cisplatyna + docetaksel, cisplatyna + winorelbina, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 1); <ul style="list-style-type: none"> <li>○ trójlekowych schematów chemioterapii: cisplatyna + gemcytabina + necitumumab (kategoria 3).</li> </ul> </li> <li>▪ U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 2 w skali ECOG zaleca się stosowanie następujących schematów chemioterapii: paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, docetaksel, gemcytabina, etopozyd, paklitaksel, winorelbina, irynotekan, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 2A), cisplatyna + gemcytabina + necitumumab (kategoria 3).</li> <li>▪ U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 3-4 w skali ECOG zaleca się podjęcie leczenia zachowawczego (kategoria 2A).</li> </ul> <p><b>Kategorie dowodów:</b>  kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;  kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;  kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak pełnego konsensusu wśród członków NCCN;  kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</p>
NCI 2017 (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuc (stadium IV) rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji: paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, winorelbina, paklitakselem (połączonym z białkiem), pemektreksedem, irynotekaniem; rozpoznanie histologiczne, wiek chorego, a także jego stan sprawności ukierunkowują wybór konkretnego schematu leczenia;</li> <li>○ dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii karboplatyna + paklitaksel; ten schemat leczenia jest uzasadniony wyłącznie w przypadku pacjentów z PS ≤ 1, prawidłową funkcją głównych organów oraz bez histologii płaskonabłonkowej, przerzutów do mózgu oraz znacznego krwiopłucia;</li> <li>○ dołączenie cetuksymabu do chemioterapii cisplatyna + winorelbina u pacjentów z potwierdzoną ekspresją receptorów EGFR w komórkach guza.</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z <b>mutacją EGFR</b> (z rakiem gruczołowym, pochodzących zwłaszcza z Azji Wschodniej, nigdy niepalących papierosów) zalecana jest monoterapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib). Wykazano, że taki schemat leczenia wydłuża okres wolny od progresji (PFS), nie wpływa natomiast na całkowite przeżycie pacjenta. Dodatkowo terapia EGFR-TKI ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do terapii skojarzonej lekami cytotoksycznymi.</li> <li>• U pacjentów z rearanżacją ALK wskazana jest monoterapia kryzotynibem. Wykazano, że taki schemat leczenia znacząco wydłuża okres wolny od progresji (PFS) w porównaniu do standardowej chemioterapii.</li> </ul>
ASCO 2015, ASCO 2017 (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W populacji pacjentów w stanie sprawności 0 lub 1 (dopuszczalny stan sprawności 2), z brakiem mutacji somatycznych genu EGFR oraz rearanżacji ALK, zaleca się stosowanie różnych kombinacji leków cytotoksycznych. Preferowane są schematy 2-lekowe oparte na związkach platyny oraz równoczesne podjęcie opieki paliatywnej. Ze względu na podtyp histologiczny (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) istnieją pewne różnice w zalecanych schematach leczenia (wysoka jakość dowodów; silne zalecenie).</li> <li>• Dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii karboplatyna + paklitaksel jest zalecane w przypadku braku przeciwwskazań do takiego leczenia (średnia jakość dowodów; umiarkowane zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów w stanie sprawności 2 można stosować kombinację lub monoterapię lekami cytotoksycznymi (średnia jakość dowodów; słabe zalecenie) lub zalecić podjęcie wyłącznie opieki paliatywnej (średnia jakość dowodów; silne zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów z <b>mutacją somatyczną EGFR</b> zalecane jest stosowanie afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu (wysoka jakość dowodów; silne zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów z rearanżacją ALK zalecane jest stosowanie kryzotynibu (średnia jakość dowodów; umiarkowane zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów z rearanżacją ROS1 zalecane jest stosowanie kryzotynibu (nieformalne uzgodnienie; niska jakość dowodów; słabe zalecenie).</li> <li>• Leczenie pierwszej linii NDRP w stopniu IV powinno być zakończone po potwierdzeniu progresji choroby lub po 4 cyklach u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie.</li> <li>• W populacji pacjentów w stanie stabilnym lub z odpowiedzią kliniczną po 4 cyklach chemioterapii opartej na pemetreksedzie można kontynuować terapię pemetreksedem. Jeśli początkowy schemat terapii nie obejmował wykorzystania pemetreksedu, można zastosować alternatywną chemioterapię lub zaprzestać stosowania leczenia do momentu wystąpienia progresji.</li> </ul> <p>Nowe lub zmienione rekomendacje z 2017 roku obejmują następujące zagadnienia:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie pierwszej linii u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym lub rakiem płaskonabłonkowym (bez dodatknych markerów, np. EGFR/ALK/ROS1), jeśli pacjent ma wysoką ekspresję receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1), należy zastosować pembrolizumab; jeśli pacjent ma niską ekspresję PD-L1, klinicyści powinni zaoferować standardową chemioterapię. Wszystkie pozostałe scenariusze kliniczne są pozostały zgodnie z zaleceniami z 2015 r.</li> <li>• Leczenie drugiej linii u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię w I linii leczenia bez uprzedniej terapii immunologicznej, jeśli nowotwór jest dodatni pod względem ekspresji PD-L1, klinicyści powinni stosować jednoskładnikowy niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab; w przypadku ujemnej lub nieznannej ekspresji PD-L1, klinicyści powinni stosować niwolumab lub atezolizumab.</li> <li>• U pacjentów, którzy nie otrzymają immunoterapii nowotworów działających na punkty kontrolne układu odpornościowego po, chemioterapii, zaleca się docetaksel; u pacjentów z niekontrolowanym NSCLC zaleca się pemetreksed.</li> <li>• U pacjentów z mutacją EGFR z progresją choroby po pierwszej linii terapii naskórkowym receptorem czynnika wzrostu kinazy tyrozynowej i mutacją T790M rekomendowany jest ozymertynib; W przypadku braku mutacji T790M zaleca się chemioterapię.</li> <li>• Pacjentom z rearanżacją genu ROS1 bez wcześniejszego przyjmowania kryzotynibu można zaoferować kryzotynib lub, jeśli wcześniej otrzymali kryzotynib, można zastosować chemioterapię.</li> </ul>
PTOK 2019 (PTOK 2013 - aktualizacja 17.05.2019) (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z NDRP w stopniu IIIA i IIIB: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ otrzymanie radioterapii (RT) lub chemioradioterapii (RCHT) zalecane jest według zasad obowiązujących w stopniu IIIB u chorych z rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IIIA, u których nie można wykonać doszczętnej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub z innych przyczyn;</li> <li>○ przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego uzasadnione jest wyłącznie w przypadku stwierdzenia stopnia T4N0 lub T4N1; pozostali chorzy powinni być poddawani radioterapii lub chemioterapii; chemioradioterapia (RCHT) jest zalecana ze względu na wyższą skuteczność;</li> <li>○ jednoczesna RCHT jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamienne wyższego ryzyka ostrego zapalenia przetyku oraz nieznamienne większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności; do RCHT (zwłaszcza jednoczesnej) kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową;</li> <li>○ w ramach równoczesnej chemioradioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina; w przypadku sekwencyjnej chemioradioterapii można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem, paklitakselem, gemcytabiną; u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można podać karboplatynę w skojarzeniu z wymienionymi lekami.</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych w IV stopniu zaawansowania leczenie ma charakter paliatywny: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedy-nie leczenia objawowego;</li> <li>○ w Polsce obecnie dostępne są inhibitory EGFR I (erlotynib, gefitynib) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inhibitor ALK (kryzoty-nib) i inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab);</li> <li>○ u chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność współwystępujących chorób. W przypadku raków nieptaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i od-powiedzialnych za oporność) w eksonach 18.-21. genu EGFR, a w następnej kolejności – obecność rearanżacji genów ALK i ROS1;</li> <li>○ zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe u chorych z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności, z prawidłową masą ciała, bez poważnych chorób współistniejących, z wydolnym układem krwiotwórczym, w przypadku, gdy istnieje możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; u pozostałych chorych istnieje możliwość zastosowania leczenia objawowego lub ewentualnie paliatywnej radioterapii;</li> <li>○ w chemioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed; leczenie powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle;</li> <li>○ u chorych z rozpoznaniem gruczolaka i obecnością <b>aktywującej mutacji w genie EGFR</b> zalecane jest zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib lub gefitynib) lub drugiej generacji (afatynib), co pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jest lepiej tolerowane w porównaniu z CHT;</li> <li>○ stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością <b>mutacji aktywujących w genie EGFR</b>.</li> </ul> </li> </ul>
ESMO 2014, ESMO 2016 oraz ESMO 2019 (Europa)	Diagnostyka



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostyka rearanżacji ALK powinna być rutynowo wykonywana w zaawansowanym NDRP [II, A]. Metoda FISH do wykrywania translokacji pozostaje standardem, nie mniej metody IHC z zastosowaniem wysokiej jakości przeciwciał anty ALK mogą być stosowane w skryningu. Preferowane są platformy multipleksowe do testowania molekularnego [III, A]. Sekwencyjne testowanie może opóźnić leczenie. U pacjentów z NDRP i <b>mutacją EGFR</b> lub translokacją ALK zachęca się do przeprowadzania ponownej biopsji po wystąpieniu progresji choroby [IV, A]. Podobne podejście można zastosować w przypadku mutacji ROS1.</li> <li>• Metoda <i>next-generation sequencing</i> (NGS) jest używana przez wiele ośrodków do testowania pod kątem licznych mutacji genowych, jak również fuzji genów ALK, RET i ROS1 [III, A].</li> </ul> <p><b>Leczenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy podawać chemioterapię pierwszego rzutu po rozpoznaniu u chorych bezobjawowych z przerzutową postacią NDRP [III, B].</li> <li>• Cisplatyna powinna być stosowana u pacjentów w dobrym stanie (PS 0-1), z właściwym funkcjonowaniem organów [I, B].</li> <li>• W NDRP zalecane są schematy dwulekowe oparte na pemetreksedzie [I, A].</li> <li>• Standardem są 4 cykle chemioterapii [I, A]. Kontynuacja schematu dwulekowego ponad 4 cykle może być rozważona u wybranych pacjentów bez znamion progresji [I, C].</li> <li>• Jeśli wskazana jest chemioterapia oparta na platynie, opcją terapeutyczną jest połączenie z bewacyzumabem. W przypadku płaskonabłonkowego NDRP preferowanym połączeniem jest karboplatyna/paklitaksel [I, A].</li> <li>• Zamiana terapii na pemetreksed może być oferowana pacjentom z zaawansowanym NDRP (EGFR typu dzikiego), którzy nie byli leczeni pemetreksedem w pierwszej linii [II, B].</li> <li>• Zamiana terapii na erlotynib jest opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy mają stabilną chorobę po pierwszoliniowej chemioterapii opartej na platynie [IV, B].</li> <li>• Kontynuacja leczenia pemetreksedem może być zaoferowana pacjentom z zaawansowanym NDRP bez progresji po pierwszoliniowej terapii schematem pemetreksed/cisplatyna [I, A].</li> <li>• W przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych w pierwszej linii schematem dwulekowym opartym na cisplatynie, nie ma dowodów na zasadność ponownego podawania związków platyny [II, D].</li> <li>• Wybrani pacjenci mogą odnieść korzyści z leczenia systemowego trzeciej i czwartej linii [II, C].</li> <li>• U pacjentów z zaawansowaną postacią NDRP oraz <b>mutacją EGFR</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib, <b>dakomitynib</b>, osimertynib) stanowią standard opieki jako leczenie pierwszego rzutu dla zaawansowanego NDRP z mutacją EGFR [I, A].</li> <li>○ Pacjenci, którzy otrzymywali korzyści kliniczne z leczenia za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, mogą nadal otrzymywać tę samą terapię dopóki nie osiągną progresji choroby potwierdzonej radiologicznie oraz o ile ich stan jest stabilny klinicznie.</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku pacjentów z progresją będących pod kontrolą ogólnoustrojową można rozważyć kontynuację leczenia za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR skojarzonego z miejscowym leczeniem ognisk przerzutowych[III, B].</li> <li>○ Ciągłe stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w skojarzeniu z chemioterapią nie jest zalecane.</li> </ul> <p><b>Klasa dowodów:</b></p> <p>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego poprawnie zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych;</p> <p>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie, że ich metodologia była niewłaściwa lub na metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie;</p> <p>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</p>
NICE 2011, 2019 (UK)	<p><i>Opracowanie na podstawie NICE Pathways: Treatment for non-small-cell lung cancer i rekomendacji NICE wydanych dla poszczególnych leków</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastosowanie chemioterapii należy rozważyć w NDRP w IV stopniu zaawansowania u pacjentów o dobrym stanie sprawności (0-1 w skali ECOG, 80-100 w skali Karnofsky’ego).</li> <li>• W pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego (stadium IV) rekomenduje się stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji: paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, winorelbiną.</li> <li>• W przypadku pacjentów z nietolerancją związków platyny należy zastosować monoterapię jednym z ww. leków trzeciej generacji.</li> <li>• W przypadku stwierdzenia <b>mutacji EGFR</b> u pacjenta z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP (na podstawie pozytywnego wyniku testu) zaleca się podjęcie leczenia erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem.</li> <li>• Skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną rekomendowane jest w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP o histologii niepłataskonabtonkowej (tj. gruczolakorak lub rak wielkokomórkowy). Pacjenci będący w trakcie leczenia pemetreksedem, którzy nie spełniają powyższych kryteriów powinni otrzymać możliwość kontynuacji terapii do momentu, w którym klinicysta uzna za stosowne zaprzestanie leczenia.</li> <li>• NICE nie wydał rekomendacji dotyczących stosowania paklitakselu, bewacyzumabu oraz dabrafenibu z trametynibem w I linii leczenia raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami z uwagi na niedostarczenie odpowiednich dowodów przez producenta leku lub sponsora.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Według rekomendacji NICE z 2019 w przypadku stwierdzenia <b>mutacji EGFR</b> zaleca się leczenie za pomocą afatynibu, erlotynibu, gefitynibu lub dakomitynibu. W przypadku stwierdzenia mutacji EGFR-T790M zaleca się leczenie ozymertynibem. W przypadku progresji choroby zalecane jest leczenie terapią skojarzoną pemetreksedu z cisplatyną. W dalszych krokach leczenie może obejmować pemetreksed, atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab, docetaksel, nintendanib.</p>
CCO 2016 (Kanada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów ze stanem funkcjonalnym wg Eastern Cooperative Oncology Group (PS) 0 lub 1, zalecane jest połączenie dwóch leków cytotoksycznych. Zalecane jest połączenie platyny; jednak zaleca się stosowanie kombinacji z użyciem terapii nieopartej na pochodnych platyny u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do leczenia platyną. Chemioterapia może być również stosowana w leczeniu pacjentów z PS2, którzy chcą agresywnego leczenia po gruntownej dyskusji na temat ryzyka i korzyści takiego leczenia.</li> <li>• Ze względu na brak opcji terapeutycznych dla pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV, wczesna jednoczesna opieka paliatywna poprawiała przeżycie i samopoczucie pacjentów.</li> <li>• U chorych z NDRP w stadium IIIB/IV z niepłaskonabłonkową postacią (NSCC), ujemną lub nieznaną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i statusem rearanżacji genu ALK, oraz PS 0 do 1 lub PS 2, dopuszczalne są następujące opcje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ połączenia lekowe na bazie cisplatyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna plus docetaksel;</li> <li>▪ cisplatyna plus paklitaksel;</li> <li>▪ cisplatyna plus pemetreksed;</li> <li>▪ cisplatyna plus winorelbina;</li> <li>▪ cisplatyna plus gemcytabina;</li> </ul> </li> <li>○ połączenia lekowe oparte na karboplatynie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ karboplatyna plus paklitaksel związany z albuminami (nab);</li> <li>▪ karboplatyna plus paklitaksel;</li> <li>▪ karboplatyna plus pemetreksed;</li> <li>▪ karboplatyna plus docetaksel;</li> <li>▪ karboplatyna plus gemcytabina;</li> </ul> </li> <li>○ schematy dwulekowe nieoparte na pochodnych platyny.</li> </ul> </li> <li>• Zaleca się stosowanie bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg mc. raz na trzy tygodnie, z wyjątkiem pacjentów z typem histologicznym raka płaskonabłonkowego (SCC), klinicznie istotnym krwiopluciem, zaburzeniem krwotocznym, niewystarczającą funkcją narządów, ECOG PS &gt; 1, klinicznie znaczącą chorobą sercowo-naczyniową lub medycznie niekontrolowanym nadciśnieniem. Należy zachować ostrożność u pacjentów z przerzutami do mózgu. Bewacyzumab może być kontynuowany, jeśli jest dobrze tolerowany, aż do progresji choroby. Alternatywna strategia leczenia pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia karboplatyną, paklitakselem i bewacyzumabem, powinna obejmować cisplatynę lub karboplatynę oraz pemetreksed i podtrzymanie pemetreksedem.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z terapią pierwszego rzutu NDRP w stadium IIIB/IV z SCC, ujemną lub nieznaną mutacją EGFR i statusem rearanżacji genu ALK oraz PS 0 do 1 lub ewentualnie PS 2 oraz z histologią SCC należy zaproponować następujące opcje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kombinacje na bazie cisplatyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna plus docetaksel;</li> <li>▪ cisplatyna plus gemcytabina;</li> <li>▪ cisplatyna plus paklitaksel;</li> <li>▪ cisplatyna plus winorelbina;</li> </ul> </li> <li>○ kombinacje oparte na karboplatynie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ karboplatyna plus gemcytabina;</li> <li>▪ karboplatyna plus paklitaksel;</li> <li>▪ karboplatyna plus nab-paklitaksel;</li> <li>▪ karboplatyna plus docetaksel;</li> </ul> </li> <li>○ schematy dwulekowe niesplatynowe.</li> </ul> </li> <li>• Jeśli pacjent ma NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją ROS1, zaleca się stosowanie kryzotyningu w monoterapii, ponieważ istnieją pewne wyniki wskazujące na poprawę odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi.</li> </ul>
AHS 2013 (Kanada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W miarę możliwości, pacjenci z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym powinni być zbadani pod kątem kwalifikowania się do prowadzonych badań klinicznych.</li> <li>• Pacjenci z pojedynczymi przerzutami jako podstawą do kwalifikacji do IV stadium choroby z dobrym stanem funkcjonalnym, lub kwalifikujący się do operacji z ograniczoną chorobą mogą korzystać z bardziej agresywnego leczenia, w tym interwencji chirurgicznej lub radioterapii stereotaktycznej.</li> <li>• Dwulekowa chemioterapia skojarzona oparta na platynie jest standardem opieki w przypadku terapii pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP (z wyjątkiem pacjentów EGFR-pozytywnych). Połączenie trzech chemioterapeutyków w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP nie jest rutynowo zalecane w oparciu o aktualne dane.</li> <li>• Terapia powinna być kontynuowana przez cztery cykle u większości pacjentów, i nie więcej niż sześć cykli w przypadku pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.</li> <li>• Dopuszczalne alternatywy dla chemioterapii skojarzonej obejmują schematy dwulekowe nieoparte na platynie i monoterapię: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku pacjentów ze granicznym stanem funkcjonalnym (PS = 2) zalecane jest stosowanie chemioterapii jedulekowej z użyciem winorelbiny, gemcytabiny, paklitakselu, docetakselu lub pemetreksedu (tylko u chorych na raka płaskonabłonkowego);</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, którzy nie tolerują kombinacji opartej na platynie, chemioterapia jednolekowa za pomocą winorelbiny, gemcytabiny, docetakselu lub pemetreksedu (dotyczy pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym) wiąże się ze zwiększonym przeżyciem i jakością życia w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą, jednak starsi pacjenci z dobrym stanem funkcjonalnym (PS = 0-1) powinni otrzymywać dwulekową chemioterapię skojarzoną opartą na platynie.</li> <li>• Zalecana jest monoterapia pierwszego rzutu inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego (EGFR) gefitynibem u pacjentów z NDRP z dodatnią <b>mutacją EGFR</b>.</li> <li>• Badanie <b>mutacji EGFR</b> powinno się przeprowadzać u wszystkich kwalifikujących się pacjentów z zaawansowaną histologią NDRP i gruczolakoraka (w tym gruczolakowatością), w przypadku których rozważa się terapię pierwszego rzutu gefitynibem, niezależnie od płci, pochodzenia etnicznego i palenia.</li> <li>• Chemioterapia drugiej i kolejnej linii w przypadku zaawansowanego NDRP obejmuje docetaksel lub erlotynib w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub leczenie jedną substancją, która nie była wcześniej stosowana.</li> <li>• Kryzotynib został dopuszczony do leczenia drugiego rzutu u pacjentów z rearanżacją ALK.</li> <li>• Testy mutacji ALK powinny mieć miejsce w przypadku wszystkich kwalifikujących się pacjentów z histologią zaawansowanego NDRP i gruczolakoraka (w tym gruczolakowatością), którzy mogą być włączeni do terapii drugiej linii z zastosowaniem leku kryzotynib.</li> <li>• Zaleca się radioterapię paliatywną w celu złagodzenia i profilaktyki objawów.</li> </ul>
SIGN 2014 (Szkocja)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z <b>mutacją EGFR</b> zalecana jest monoterapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR.</li> <li>• U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG, z niepotwierdzoną <b>mutacją EGFR</b> zaleca się podjęcie 2-lekowej chemioterapii, w skład której wchodzi cisplatyna i pemetreksed.</li> <li>• U pozostałych pacjentów z NDRP zaleca się stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji: paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, winorelbina.</li> </ul>

Zgodnie z wytycznymi, w I linii leczenia chorych na NDRP w stopniu III/IV bez mutacji w genie EGFR najczęściej wybieraną terapią początkową jest dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna, karboplatyna) oraz jednym z leków trzeciej generacji (pemetreksed, docetaksel, paklitaksel, gemcytabina, winorelbina). U wybranych chorych można rozważyć również połączenie dwulekowej chemioterapii z bewacyzumabem lub cetuksymabem.

W przypadku pacjentów z mutacją EGFR europejskie wytyczne ESMO zalecają stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib, dakomitynib, osimertynib) stanowiące standard opieki jako leczenie pierwszego rzutu dla

zaawansowanego NDRP. Według szkockich wytycznych SIGN zalecana jest monoterapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR. W amerykańskich wytycznych NCCN dla pacjentów w stanie sprawności 0-4 w skali ECOG, z mutacją EGFR wykrytą przed wdrożeniem pierwszej linii chemioterapii zalecane jest podjęcie leczenia erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem. W przypadku pacjentów z mutacją EGFR wykrytą w trakcie stosowania pierwszej linii chemioterapii wskazane jest aby przerwać zaplanowaną chemioterapię i rozpocząć podawanie erlotynibu, afatynibu lub gefitynibu lub dokończyć zaplanowaną chemioterapię włączając równocześnie leczenie erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem. Inne amerykańskie wytyczne (ASCO i NCI) oraz NICE rekomendują leczenie erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem. Według kanadyjskich wytycznych AHS zalecana jest monoterapia pierwszego rzutu inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego (EGFR) - gefitynibem. Polskie wytyczne PTOK zalecają leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych EGFR - erlotynibem lub gefitynibem.

## 2.8 Wybór populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, uprzednio nie leczeni farmakologicznie w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania, spełniający następujące kryteria włączenia do programu lekowego (w oparciu o projekt programu lekowego przedłożony wraz z wnioskiem refundacyjnym):

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Vizimpro® w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR do obrotu została wydana 02.04.2019 r.

Vizimpro® w leczeniu pierwszej linii chorych na rozsiały niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacjami EGFR w eksonie 19 lub 21 potwierdzonymi za pomocą testu zaaprobowanego przez FDA został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 27.09.2018.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Vizimpro®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 14 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Vizimpro].

**Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Vizimpro 15 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343951 Vizimpro 30 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343968 Vizimpro 45 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343975
<b>Kod ATC</b>	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE47.
<b>Substancja czynna</b>	Vizimpro 15 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera dakomitynib jednowodny w ilości równoważnej 15 mg dakomitynibu. Vizimpro 30 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera dakomitynib jednowodny w ilości równoważnej 30 mg dakomitynibu. Vizimpro 45 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera dakomitynib jednowodny w ilości równoważnej 45 mg dakomitynibu.
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	Produkt leczniczy Vizimpro w monoterapii jest wskazany do stosowania w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. epidermal growth factor receptor).
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie produktem Vizimpro powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem leczenia dakomitynibem należy oznaczyć status mutacji genu EGFR.



	<p>Zalecana dawka produktu Vizimpro to 45 mg przyjmowane doustnie raz na dobę, do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p>Pacjentom należy zalecić, by dawkę przyjmowali codziennie mniej więcej o tej samej porze. Jeśli pacjent z wymiotuje lub pominie dawkę, nie powinien przyjmować dawki dodatkowej, a kolejną przepisaną dawkę przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.</p> <p>Modyfikacja dawki może być konieczna i należy jej dokonać w oparciu o ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta.</p>
<b>Droga podania</b>	Produkt Vizimpro przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki należy popijać wodą i można je przyjmować zarówno z posiłkami, jak i bez posiłków.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Dakomitynib jest inhibitorem ludzkich receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (HER) (EGFR/HER1, HER2 i HER4) wykazującym aktywność wobec zmienionego molekularnie genu EGFR z delecjami w eksonie 19 lub substytucją L858R w eksonie 21. Dakomitynib wybiórczo i nieodwracalnie wiąże się z docelowymi białkami z rodziny HER, powodując długotrwałe zahamowanie ich aktywności.

Źródło: ChPL Vizimpro

### 3.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 15. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Komisja Europejska: 2 kwietnia 2019 roku
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Vizimpro w monoterapii jest wskazany do stosowania w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. epidermal growth factor receptor).
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Standardowe

### 3.3 Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Vizimpro® nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

### 3.4 Wnioskowane warunki refundacji dla Vizimpro®

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, Vizimpro® kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[REDAKTOWANE]

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 16. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

**Tab. 16. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.**

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 3.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Vizimpro®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania Vizimpro® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych, pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywną mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania, w ramach programu lekowego.

1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do Vizimpro® - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do Vizimpro®, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
3. Vizimpro® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.
4. W Analizie klinicznej [AEK Vizimpro] wykazano, że stosowanie leku Vizimpro daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanych komparatorów - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

Pomimo, że zarówno dakomitynib, jak i przyjęte w analizie technologie opcjonalne należą do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR), wykazują aktywność wobec różnych mutacji co świadczy o różnicach w ich mechanizmie działania (Tab. 17).

**Tab. 17. Lista wartości IC<sub>50</sub> dla TKI EGFR wobec poszczególnych mutacji [Ou 2015].**

Mutacja	Gefitynib	Erlotynib	Afatynib	Dakomitynib
Linia komórkowa EGFR WT				
Calu3	1 933	4 101	71	65
NCI-H2073	200	692	30	54
NCI-H1666	46	48	2,8	8,1
H358	b.d.	449	31	b.d.
Linia komórkowa z delecją eksonu 19 EGFR				

PC-9	23	28	0,8	0,4
PC-9	34	46	3	17
NCI-H1650	5 100	9 900	77	76
HCC827	7,5	9,8	0,76	0,55
HCC827	b.d.	3,2	1,8	b.d.
Linia komórkowa z delecją eksonu 19/T790M EGFR				
PC-9 VanR	4 232	5 778	679	531
PC-9ER	2 000	1 500	23	27
Linia komórkowa z delecją eksonu L858R/T790M EGFR				
NCI-H1975	6 962	6 165	483	335
NCI-H1975	9 700	10 000	230	110
NCI-H1975	b.d.	2 253	53	b.d.

b.d. - brak danych

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

## 3.6 Rekomendacje refundacyjne

### 3.6.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt leczniczy Vizimpro® nie był dotychczas oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). W związku z tym w Tab. 18 zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące zastosowania jakiegokolwiek terapii u z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz mutacją EGFR.

**Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii niedrobnokomórkowego raku płuca u dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów z mutacją EGFR.**

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Afatynib			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 139/2014 z	Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C 34.0)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif, we wskazaniu: jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo	Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif jako monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
dnia 2 czerwca 2014 r.		<p>zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia, pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej cenie, odpowiadającej innym terapiom finansowanym ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small lung cancer, NDRP) rozpoznawany jest w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuca. W dwóch badaniach III fazy, u pacjentów z rakiem płuca z mutacją EGFR, afatynib wykazał istotnie wyższą skuteczność w porównaniu do schematów chemioterapii, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby. Ponadto wyniki badań wykazały możliwość znamiennego zwiększenia wskaźnika obiektywnych odpowiedzi, korzystnego wpływu na wskaźniki jakości życia chorych oraz zmniejszenie dolegliwości i objawów choroby.</p>	<p>(mutacjami) EGFR - I linia leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ICD-10 C 34.0)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego we wskazaniu: jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia, w ramach wnioskowanego programu, w odrębnej grupie limitowej, pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej niż proponowana cenie, gwarantującej, że koszty terapii afatynibem będą porównywalne do kosztów terapii finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP.</p>
Erlotinib			
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2012 z dnia 30 października 2012 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMIT nr 94/2012 z dnia 30 października 2012 r.</b></p>	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10 C 34.0)</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotinib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przesłankami pozytywnej rekomendacji Rady są wyniki</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotinib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Jednocześnie, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, uważając za niezbędne przedstawienie propozycji (nie uwzględniającej bezpłatnego przekazywania testów diagnostycznych), skutkującej obniżeniem kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym do poziomu zapewniającego</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>randomizowanego badania klinicznego w którym stwierdzono, że zastosowanie monoterapii erlotynibem jako pierwszej linii leczenia we wskazaniu i z ograniczeniami jak powyżej prowadzi, w porównaniu do stosowania chemioterapii, dostatystycznie istotnego wydłużenia czasu do progresji choroby, a działania niepożądane takiego leczenia są mniej niebezpieczne, co w sumie ma pozytywny wpływ na jakość życia chorych.</p>	<p>efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r.</b> <b>Rekomendacja Prezesa AOTMIT nr 55/2015 z dnia 22 czerwca 2014 r.</b></p>	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10 C 34.0)</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tarceva (erlotynib), we wskazaniu: I linia leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR; leczenie dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii, w ramach istniejącego programu lekowego i istniejącej grupy limitowej oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do programu lekowego. Rada Przejrzystości nie zgłasza też uwag do zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Erlotinib (Tarceva) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu. Jest on aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. W kryteriach włączenia wymienia się obecnie chorych na zaawansowanego gruczolakoraka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego. Wśród najważniejszych kryteriów włączenia do programu leczenia preparatem Tarceva wymienia się też, zarówno w I jak i w II linii leczenia, obecność potwierdzonej mutacji aktywującej genu EGFR w komórkach raka.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib stosowanego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), we wskazaniach: -w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR; -w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1085.0. Erlotinib pod warunkiem dalszego obniżenia ceny oraz pod warunkiem oceny efektów zdrowotnych po dwóch latach stosowania terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) we wnioskowanych wskazaniach pod warunkiem obniżenia ceny produktu. Przedstawione badania kliniczne wskazują na wyższość leku nad schematami chemioterapii opierającymi się na platynie, a przeprowadzone porównanie pośrednie porównujące erlotynib i gefitynib wskazuje na ich podobną skuteczność.</p>
Gefitynib			
<b>Stanowisko</b>	Niedrobnokomórkowy	<u>Stanowisko:</u>	<u>Stanowisko:</u>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rady Konsultacyjnej nr 48/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Rekomendacja Prezesa AOTMIT Nr 37/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p>rak płuc (ICD-10 C 34.0)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w pierwszej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach proponowanego programu terapeutycznego. W ściśle określonej populacji pacjentów, u których występuje aktywująca mutacja EGFR, gefitynib wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory stosowaną terapią, pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo stosowanie gefitynibu wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi. Świadczenie powinno zostać zakwalifikowane tylko w przypadku finansowania badania diagnostycznego (identyfikującego mutację aktywującą EGFR) przez płatnika.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia” jako świadczenia gwarantowanego. Gefitynib jest nowatorskim lekiem stosowanym w leczeniu celowanym w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Terapia ta skierowana jest do wąskiej populacji chorych, a czynnikiem predykcyjnym stosowania leku jest diagnostycznie potwierdzona obecność mutacji genu EGFR. U pacjentów z mutacją EGFR gefitynib wykazuje wyższą skuteczność pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a jego stosowanie wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż terapie wykorzystujące schematy dwulekowe. Ponadto, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji podkreśla, iż badanie diagnostyczne identyfikujące mutację aktywującą EGFR powinno być finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
Ozymertynib			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2019 z dnia 13 maja 2019 r. Rekomendacja Prezesa AOTMIT nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 r.</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058, Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065, w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne porównujące ozymertynib z refundowanymi komparatorami (EGFR-TKI). Wyniki wskazują na wyższą skuteczność wnioskowanej terapii m.in. w zakresie dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, mniejszego ryzyka wystąpienia progresji</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Rokowanie w tej grupie pacjentów jest złe - ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych. Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie EGFR do leczenia pierwszej linii. Zakres proponowanej refundacji jest tożsamy z zakresem rejestracji leku, czyli obejmuje leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR) lub leczenie dorosłych pacjentów z miejscowozaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.	choroby lub zgonu, mniejszego ryzyka zgonu.

### 3.6.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Vizimpro®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 14.08.2019):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Na stronie Canadian Agency for Drugs and Technologies odnaleziono decyzję z dnia 31 maja 2019 o rekomendacji refundacji Vizimpro® według kryteriów lub/i warunków



klinicznych. Na stronie NICE odnaleziono rekomendację dakomitynibu z dnia 14 sierpnia 2019. Na stronie NCPE znaleziono informację o potrzebie przeprowadzenia pełnej oceny technologii medycznej do podjęcia decyzji rekomendacyjnej. Na stronie Scottish Medicine Consortium zamieszczono informacji o planowanej publikacji rekomendacji przypadającej na dzień 9 września 2019. Również na stronach Gemeinsamer Bundesausschuss oraz Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen data decyzji określona została na połowę października 2019. Na żadnej z pozostałych wymienionych wyżej stron nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących zastosowania Vizimpro®.

**Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vizimpro®.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG 2019, G-BA 2019	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rakiem płuca z aktywowującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w populacji dorosłych.	IQWiG w przeprowadzonej ocenie wskazuje przewagę Vizimpro® w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z jego klinicznymi komparatorami w tej klasie (Iressa®) przy jednoczesnym zwróceniu uwagi na częstsze oraz pojawiające się wcześniej względem komparatora zdarzenia niepożądane po stronie Vizimpro®. Dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania Vizimpro® w porównaniu z technologią opcjonalną nie została udowodniona w ocenie IQWiG. Analiza IQWiG stanowi wstępną ocenę przeprowadzoną dla G-BA. Ostateczna decyzja G-BA w sprawie zakresu dodatkowej korzyści jest trakcie przygotowania - data publikacji przewidziana jest na połowę października 2019.
CADTH 2019	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rakiem płuca z aktywowującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w populacji dorosłych.	Według pERC [pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee] rekomendowana jest warunkowa refundacja dakomitynibu w pierwszej linii leczenia nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywowującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w populacji dorosłych przy spełnieniu następującego warunku: <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa w zakresie efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.</li> </ul> Leczenie powinno być kontynuowane do momentu niedopuszczalnej toksyczności lub progresji choroby.
NICE 2019	Uprzednio nieleczony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w populacji dorosłych.	Zgodnie z publikacją z dnia 14 sierpnia 2019 dakomitynib jest rekomendowany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja dla dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Dowody z randomizowanego kontrolowanego badania wskazują, że osoby przyjmujące dakomitynib żyją dłużej niż osoby przyjmujące gefitynib. Żyją również dłużej w stanie wolnym od progresji. Pośrednie porównanie wskazuje, że nie ma różnicy między dakomitynibem a afatynibem pod względem czasu przeżycia lub czasu do progresji choroby.</p> <p>Istnieje pewna niepewność co do założeń zastosowanych w modelowaniu efektywności kosztowej, jednak najbardziej prawdopodobne oszacowanie efektywności kosztowej mieści się w zakresie tego, co NICE zwykle uważa za dopuszczalne w zakresie wykorzystanie zasobów NHS (National Health Service).</p>
NCPE 2019	<p>Monoterapia, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z aktywującą mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p>	<p>Dokonano szybkiego przeglądu, w wyniku którego zalecono dokonanie pełnej oceny technologii medycznej w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej dakomitynibu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.</p>

## 4 Technologie opcjonalne

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016]

Obecnie leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywną mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania odbywa się w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34). W ramach programu lekowego, pacjenci ci są leczeni afatynibem, erlotynibem oraz gefitynibem. W związku z tym, że leki te stosowane są w polskiej praktyce klinicznej zgodnie ze standardami leczenia oraz z wytycznymi klinicznymi, wymienione substancje czynne przyjęto jako technologie opcjonalne dla ocenianej technologii.

Jako technologię opcjonalną nie brano pod uwagę ozymertynibu. W trakcie przygotowania niniejszych analiz ozymertynib znajdował się na liście refundacyjnej, przy czym nie był refundowany we wnioskowanym wskazaniu, a jedynie w przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca zakwalifikowanych do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu). Preparat Tagrisso® (ozymertynib) był oceniany we wnioskowanym wskazaniu przez AOTMiT w 2019 roku [AWA ozymertynib]. Uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Ze względu na fakt braku refundacji we wnioskowanym wskazaniu oraz informacje z rozporządzenia MZ odnośnie konieczności porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (patrz informacje zamieszczone powyżej) w zakresie potencjalnych komparatorów uwzględniono jedynie technologie

opcjonalne refundowane w momencie przygotowywania niniejszej analizy, w związku z czym pominięto ozymertynib.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 20.).

**Tab. 20. Zestawienie wybranych komparatorów.**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Afatynib	Leki objęte refundacją w ramach katalogu B, programu lekowego B.6. <i>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca</i>
Erlotynib	
Gefitynib	

## 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.08.2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie - w niedrobnokomórkowym raku płuca, u pacjentów z mutacją w genie EGFR w 1 linii leczenia - finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- afatynib;
- erlotynib;
- gefitynib.

### Określenie sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych

Afatynib erlotynib i gefitynib są objęte refundacją w ramach programu lekowego B.6. (Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca) w grupie limitowej 1127.0, *Inhibitory kinaz białkowych - afatynib*, z poziomem odpłatności bezpłatny. w grupach limitowych 1085.0, *Inhibitory kinaz białkowych - erlotynib* oraz 1087.0, *Inhibitory kinaz białkowych - gefitynibum*. Poziom odpłatności dla wszystkich wymienionych leków to: bezpłatny.

W tabeli poniżej (Tab. 21) zestawiono sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych [Obwieszczenie MZ].

Tab. 21. Sposób i poziom finansowania afatinibu, erlotynibu oraz gefitynibu ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	05909991083397	2018-11-01	3 lata	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatinib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny	0
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.	05909991083434	2018-11-01	3 lata	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatinib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny	0
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	05909991083465	2018-11-01	3 lata	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatinib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny	0
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. powł.	05909990334278	2017-09-01	3 lata	1085.0, Erlotinib	6588,00	6917,40	6917,40	B.6.	bezpłatny	0
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 150 mg	30 tabl. powł.	05909990334285	2017-09-01	3 lata	1085.0, Erlotinib	8208,00	8618,40	8618,40	B.6.	bezpłatny	0
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. powł.	05909990334261	2017-09-01	3 lata	1085.0, Erlotinib	1965,60	2063,88	2063,88	B.6.	bezpłatny	0

Gefitynibum	Gefitinib Accord, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05909991400781	2019-09-01	3 lata	1087.0, Gefitynibum	1350,00	1417,50	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Alvogen, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05350586001683	2019-09-01	3 lata	1087.0, Gefitynibum	1296,00	1360,80	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Genoptim, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05909991385651	2019-09-01	3 lata	1087.0, Gefitynibum	1350,00	1417,50	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Glenmark, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05902020241676	2019-09-01	3 lata	1087.0, Gefitynibum	1296,00	1360,80	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Krka, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	03837000183290	2019-09-01	3 lata	1087.0, Gefitynibum	1296,00	1360,80	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Mylan, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05901797710439	2019-09-01	3 lata	1087.0, Gefitynibum	1350,00	1417,50	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Iressa, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05909990717231	2019-05-01	3 lata	1087.0, Gefitynibum	6561,00	6889,05	1360,80	B.6.	bezpłatny	0

## 4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

### 4.3.1 Afatinib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące afatinibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Giotrif® [ChPL Giotrif]. Dane zawarto w poniższej tabeli (Tab. 22).

Tab. 22. Charakterystyka afatinibu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Giotrif, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991083397
	Giotrif, tabl. powl., 30 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991083434
	Giotrif, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991083465
Kod ATC	L01XE13
Substancja czynna	Afatinib
Zarejestrowane wskazanie	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR u dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR)
Dawkowanie	Zalecana dawka: 40 mg raz na dobę. Można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Blokowanie aktywności grupy białek zwanych rodziną ErbB (obejmującą EGFR [receptor naskórkowego czynnika wzrostu lub ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4), uczestniczących we wzroście i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych; Hamowanie wzrostu i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych przez blokowanie aktywności wyżej wymienionych białek

Źródło: ChPL Giotrif

#### Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Giotrif®, stosowany w monoterapii jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR.

#### Dawkowanie i sposób podania

Leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego Giotrif® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego. Lek podawany jest doustnie. Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę. Można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę u pacjentów, którzy tolerują dawkę 40 mg/dobę (tzn. brak biegunki, wysypki skórnej, zapalenia jamy ustnej i innych działań niepożądanych stopnia > 1 wg CTCAE) w ciągu 3 pierwszych tygodni. Nie należy

zwiększać dawki u pacjentów, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobową dawką wynosi 50 mg.

### **Mechanizm działania**

Giotrif® należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE13. Giotrif® jest lekiem, którego substancją czynną jest afatynib. Jego działanie polega na blokowaniu aktywności grupy białek zwanych rodziną ErbB (obejmującą EGFR [receptor naskórkowego czynnika wzrostu lub ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB3 i ErbB4). Białka te uczestniczą we wzroście i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych, podlegają też wpływom zmian (mutacji) w genach, które są odpowiedzialne za ich produkcję. Lek ten może hamować wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych przez blokowanie aktywności tych białek. Afatynib jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB.

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na afatynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą (laktozę jednowodną, celulozę mikrokryształiczną, krzemionkę koloidalną bezwodną, krospowidon typu A, stearynian magnezu, hydroksypropylometylocelulozę, makrogol, dwutlenek tytanu, talk, polisorbát, Indygokarmin, wodorotlenek glinu).

### **Przedawkowanie**

Największe dawki afatynibu przebadane na ograniczonej liczbie pacjentów w badaniach klinicznych I fazy wynosiły 160 mg raz na dobę przez 3 dni oraz 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie stosowania tych dawek były głównie dermatologiczne (wysypka/trądzik) oraz żołądkowo-jelitowe (głównie biegunka). Przedawkowanie u 2 zdrowych nastolatków obejmujące zażycie 360 mg afatynibu (spożycie kilku rodzajów leków) spowodowało nudności, wymioty, osłabienie, zawroty głowy, bóle głowy, bóle brzucha i zwiększenie aktywności amylazy (< 1,5-krotność górnej granicy normy). U obu pacjentów ww. działania niepożądane wyleczono.

Obecnie nie ma swoistego antidotum na produkt leczniczy Giotrif®. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Giotrif® oraz rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. Jeśli wskazane jest usunięcie niewchłoniętego afatynibu, można to uzyskać przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka.

### **Działania niepożądane**

Rodzaje działań niepożądanych są ogólnie związane z mechanizmem działania afatynibu, tj. hamowaniem EGFR. Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej (Tab. 23). Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka, krwawienie z nosa, zmniejszenie apetytu oraz skórne działania niepożądane, zapalenie jamy ustnej i zanokcica.



**Tab. 23. Afatynib - działania niepożądane.**

Układ	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $1 < 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica	Zapalenie pęcherza moczowego	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie Hipokaliemia	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	Zaburzenia odczuwania smaku	-
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oka	Zapalenie rogówki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Katar	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Zapalenie jamy ustnej	Niestrawność Zapalenie warg	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Wysypka trądzikopodobna Świąd Sucha skóra	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne	-	Skurcze mięśni	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Zaburzenia czynności nerek/ Niewydolność nerek	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Gorączka	-
Badania diagnostyczne	-	Zmniejszenie masy ciała	-

### Kompetencje personelu

Leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego Giotrif<sup>®</sup> powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego. Lekarz może zlecić modyfikację dawki (jej zwiększenie lub zmniejszenie), w zależności od tolerowania leku przez pacjenta.

### 4.3.2 Erlotynib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące erlotynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Tarceva<sup>®</sup> [ChPL Tarceva]. Dane zawarto w poniższej tabeli (Tab. 24).

**Tab. 24. Charakterystyka erlotynibu.**

	Tarceva, tabl. powł., 100 mg, 5909990334278
	Tarceva, tabl. powł., 150 mg, 5909990334285

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Tarceva, tabl. powł., 25 mg, 5909990334261
<b>Kod ATC</b>	L01XE03
<b>Substancja czynna</b>	Erlotinib
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR;</li> <li>• Terapia podtrzymująca u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu;</li> <li>• Leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii;</li> <li>• Leczenie pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR w sytuacji, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka dobową: 150 mg Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Inhibicja kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1)

*Źródło: ChPL Tarceva*

### **Zarejestrowane wskazania**

Produkt Tarceva® jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR. Produkt Tarceva® jest także wskazany w terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu. Produkt Tarceva® jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Tarceva® u pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR jest wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie.

### **Dawkowanie i sposób podania**

Leczenie produktem Tarceva® powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Lek podawany jest doustnie. Zalecana dawka dobową produktu Tarceva® wynosi 150mg i powinna być przyjmowana co

najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg. Produkt Tarceva® jest dostępny w dawkach 250 mg, 500 mg i 750 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 może być konieczna modyfikacja dawki.

### Mechanizm działania

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych.

### Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (laktozę jednowodną, celulozę mikrokrystaliczną, glikolan sodowy skrobi typu A, laurylosiarczan sodu, stearynian magnezu, hydroksypropylocelulozę, dwutlenek tytanu, makrogol, hypromelozę, szelak, tlenek żelaza żółty).

### Przedawkowanie

Tolerowane były pojedyncze dawki doustne preparatu Tarceva® do 1000 mg erlotynibu u zdrowych osób i do 1600 mg u chorych na nowotwory. Dawki 200 mg podawane dwa razy na dobę zdrowym osobom były źle tolerowane po zaledwie kilku dniach stosowania. Jak wynika z danych uzyskanych na podstawie tych badań, ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak biegunka, wysypka i ewentualnie zwiększona aktywność aminotransferaz, mogą występować po podaniu dawki większej niż zalecana dawka 150 mg. W przypadku, gdy podejrzewane jest przedawkowanie, należy zaprzestać leczenia preparatem Tarceva® i wdrożyć leczenie objawowe.

### Działania niepożądane

Podsumowanie działań niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej (Tab. 25). Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75 %) i biegunka (54 %). W większości przypadków były to reakcje 1 lub 2 stopnia i dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały z częstością odpowiednio 9 % i 6 % u pacjentów leczonych preparatem Tarceva®; każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1 % pacjentów.

**Tab. 25. Erlotynib - działania niepożądane.**

Typ zaburzeń	Działania niepożądane	Działania niepożądanych każdego stopnia [%]	Działania niepożądane 3. Stopnia [%]	Działania niepożądane 4. Stopnia [%]
Ogólna liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane		99	40	22
Zakażenia i infestacje	Zakażenia	24	4	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	52	8	1

Typ zaburzeń	Działania niepożądane	Działania niepożądanych każdego stopnia [%]	Działania niepożądane 3. Stopnia [%]	Działania niepożądane 4. Stopnia [%]
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	12	<1	0
	Suche zapalenie rogówki i spojówek	12	0	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	54	6	<1
	Nudności	33	3	0
	Wymioty	23	2	<1
	Zapalenie jamy ustnej	17	<1	0
	Ból brzucha	11	2	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	75	8	<1
	Świąd	13	<1	0
	Suchość skóry	12	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	52	14	4

### Kompetencje personelu

Leczenie preparatem Tarceva® powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Lekarz może zlecić modyfikację dawki w razie konieczności.

### 4.3.3 Gefitynib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gefitynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Iressa® [ChPL Iressa]. Dane zawarto w poniższej tabeli (Tab. 26).

**Tab. 26. Charakterystyka gefitynibu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Iressa, tabl. powł., 250 mg, 5909990717231
<b>Kod ATC</b>	L01XE02
<b>Substancja czynna</b>	Gefitynib
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK u dorosłych pacjentów (monoterapia)
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka: 250mg (jedna tabletki) raz na dobę
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Inhibicja kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu

*Źródło: ChPL Iressa*

### **Zarejestrowane wskazania**

Produkt Iressa<sup>®</sup> jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK.

### **Dawkowanie i sposób podania**

Leczenie produktem Iressa<sup>®</sup> powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego. Zalecana dawka to 250mg (jedna tabletką) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki produktu, powinna ona zostać przyjęta tak szybko jak pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godzin, pacjent nie powinien zażywać pominiętej dawki. Pacjent nie powinien zażywać podwójnej dawki (w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Mechanizm działania**

Lek Iressa<sup>®</sup> zawiera jako substancję czynną gefitynib, który hamuje aktywność białka tzw. receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Białko to wpływa na wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych. Gefitynib jest wybiórczym, małącząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu i jest skutecznym sposobem leczenia u pacjentów z nowotworem z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej EGFR, niezależnie od rzutu leczenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie działania u pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji EGFR w guzie.

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (laktozę jednowodną, celulozę mikrokrystaliczną, kroskarmelozę sodową, powidon, laurylosiarczan sodu, stearynian magnezu, hypromelozę, makrogol, dwutlenek tytanu, tlenek żelaza żółty, tlenek żelaza czerwony), karmienie piersią.

### **Przedawkowanie**

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania gefitynibu. Jednak w badaniach klinicznych I fazy ograniczona liczba pacjentów otrzymywała produkt w dawce dobowej do 1000 mg. Obserwowano zwiększenie częstości i ciężkości nasilenia niektórych działań niepożądanych, głównie biegunki i wysypek skórnych. Działania niepożądane występujące w związku z przedawkowaniem produktu powinny być leczone objawowo, szczególnie w przypadku ciężkiej biegunki należy zapewnić leczenie objawowe.

### **Działania niepożądane**

Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej (Tab. 27). Do najczęstszych działań niepożądanych należały: utrata apetytu, biegunka, nudności, wymioty, zaczerwienie lub podrażnienie jamy ustnej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, wysypka trądzikopodobna, sucha i pękająca skóra oraz osłabienie.

**Tab. 27. Gefitynib - działania niepożądane.**

Układ	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $< 1/100$ )
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Utrata apetytu	-	-
Zaburzenia oka	-	Suchość, zaczerwienienie i swędzenie oczu Zaczerwienienie i bolesność powiek	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty Zaczerwienie lub podrażnienie jamy ustnej	Suchość w ustach	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Zwiększenie stężenia bilirubiny lub aktywności enzymu wątrobowego - aminotransferazy asparaginowej	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka trądzikopodobna Sucha i pękająca skóra	Zaburzenia dotyczące paznokci	Zapalenie naczyń skórnych (mogą pojawiać się siniaki lub obszary nieblednącej wysypki na skórze)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Obecność krwi w moczu zapalenie pęcherza moczowego	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Utrata włosów Gorączka	-
Badania diagnostyczne	-	Obecność białka w moczu Zwiększenie stężenia bilirubiny lub aktywności enzymu wątrobowego - aminotransferazy asparaginowej Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-

### Kompetencje personelu

Lek Iressa® należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędownymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędownego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2007]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).<sup>‡</sup>

W niniejszej analizie zaplanowano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii dakomitynibem. Uwzględniono następujące punkty końcowe:

- w zakresie skuteczności:
  - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*);
  - przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*);
  - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*);
  - jakość życia (ang. *quality of life*).
- w zakresie bezpieczeństwa:
  - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*);
  - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*);
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment emergent adverse events*).

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu

---

<sup>‡</sup> Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.



zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy HTA, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Vizimpro® (dakomitynib) w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania, a także ocena aspektów ekonomicznych (efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet) związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 28).

**Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.
Interwencja (I)	Dakomitynib (produkt leczniczy Vizimpro®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afatynib</li> <li>• Erlotynib</li> <li>• Gefitynib</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. overall survival);</li> <li>• przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival);</li> <li>• odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate);</li> <li>• jakość życia (ang. quality of life).</li> </ul> <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (ang. adverse events);</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events);</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse events).</li> </ul>
Typ badań (S)	Badania RCT lub dowody o niższej wiarygodności w przypadku braku RCT



<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		

[REDACTED]		
------------	--	--





## Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca.....	12
Tab. 2. Stopnie zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM. ....	13
Tab. 3. Skala sprawności Karnofsky’ego. ....	14
Tab. 4. Skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG/Zubroda-WHO). ....	15
Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce. ....	17
Tab. 6. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych przypadków raka płuca w Polsce.....	18
Tab. 7. Odsetek chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca. ....	18
Tab. 8. Odsetek chorych w stadium zaawansowania III/IV wśród chorych na raka płuca. ..	19
Tab. 9. Liczebność pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR - opinie ekspertów. ....	19
Tab. 10. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej w danym roku [AWA ozymertynib]. ....	19
Tab. 11. Wartość wskaźnika DALY dla raka tchawicy, oskrzeli i płuca wg WHO.....	21
Tab. 12. Wartość wskaźnika DALY dla raka płuc z podziałem na poszczególne regiony Europy.....	21
Tab. 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - leczenie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc. ....	26
Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego. ....	39
Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	40
Tab. 16. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	41
Tab. 17. Lista wartości IC <sub>50</sub> dla TKI EGFR wobec poszczególnych mutacji [Ou 2015].....	42
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii niedrobnokomórkowego raku płuca u dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów z mutacją EGFR. ....	43
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vizimpro®.....	48
Tab. 20. Zestawienie wybranych komparatorów. ....	51
Tab. 21. Sposób i poziom finansowania afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu ze środków publicznych (NFZ).....	52
Tab. 22. Charakterystyka afatynibu. ....	54
Tab. 23. Afatynib - działania niepożądane. ....	56
Tab. 24. Charakterystyka erlotynibu. ....	56
Tab. 25. Erlotynib - działania niepożądane. ....	58
Tab. 26. Charakterystyka gefitynibu. ....	59

Tab. 27. Gefitynib - działania niepożądane. ....	61
Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	66

## Bibliografia

- AWA ozymertynib** Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)". Analiza weryfikacyjna. Dostęp online: 15.05.2019. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/053/AWA/53\\_awa\\_ot.4331.7.2019\\_tagrisso\\_\[osimertinibum\].pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/053/AWA/53_awa_ot.4331.7.2019_tagrisso_[osimertinibum].pdf)
- AHS 2013** Alberta Health Services. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-004 version 6. NON-SMALL CELL LUNG CANCERSTAGE IV Effective Date: November, 2013. Dostęp online: 13.08.2019, <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016
- ASCO 2015** Gregory A. Masters, Sarah Temin, Christopher G. Azzoli, Giuseppe Giaccone, Sherman Baker Jr, Julie R. Brahmer, Peter M. Ellis, Ajeet Gajra, Nancy Rackear, Joan H. Schiller, Thomas J. Smith, John R. Strawn, David Trent, and David H. Johnson. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:30, 3488-3515.
- ASCO 2017** Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leighl NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, Biermann WA, Masters G. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 20;35(30):3484-3515.
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- CCO 2016** Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 November 14. Program in Evidence-Based Care GuidelineNo.: 7-10 Version 3. Dostęp online: 04.03.2019, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
- Chabowski 2017** Chabowski M, Polański J, Mazur G, et al. Sociodemographic and clinical determinants of quality of life of patients with non-small cell lung cancer. *Adv Exp Med Biol.* Epub ahead of print 2 June 2017.
- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of thoracic oncology* : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2013;8(8):997-1003.
- ChPL Giotrif** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_pl.pdf)
- ChPL Iressa** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_pl.pdf)
- ChPL Tarceva** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_pl.pdf)

**ChPL Vizimpro** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_pl.pdf)

**Doebele 2010** Doebele R.C., Oton A.B., Peled N., Ross Camidge D., Bunn Jr. P.A. New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 69: 1-12.

**Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Grylewicz J, Zawadzki. Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna `2016. Warszawa, listopad 2016. Dostęp online: 24.05.2019, <https://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-pluca-w-Polsce.pdf>

**Dziadziuszko 2015** Dziadziuszko R, Zyśk R. Rak płuca – korzyści kliniczne leczenia inhibitorami ALK w świetle ograniczeń ekonomicznych w Polsce. *Onkol Prakt Klin Edu* 2015;1(1):54-64.

**EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.

**ESMO 2014** Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicholson M, Paz-Ares L, Reck M, Smit EF, Syrigos K, Stahel R, Felip E, Peters S. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology* 25: 1475-1484, 2014.

**ESMO 2016** Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.

**ESMO 2019** Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit E F, Faivre-Finn C, Mok T S, Reck M, Van Schil P E, Hellmann, Peters S, ESMO Guidelines Committee; Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology, Volume 29, Issue Supplement\_4, 1 October 2018, Published online 3 October 2018; updated 26 January 2019*

**FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

**Ferlay 2013** Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.

**GBC 2013** Global Burden of Disease Cancer Collaboration., Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C, Hansen G, Woodbrook R, Wolfe C, Hamadeh RR, Moore A, Werdecker A, Gessner BD, Te Ao B, McMahon B, Karimkhani C, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015 Jul;1(4):505-27.

**GBD 2013** GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *The Lancet.* 2015. Vol. 386, no. 10009, p. 2145-2191.

**GBD 2015** Vos, Theo et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet, Volume 388, Issue 10053, 1545-1602.*

- GBD Poland 2010** GBD PROFILE: POLAND. Dostęp online: 04.03.2019, [http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country\\_profiles/GBD/ihme\\_gbd\\_country\\_report\\_poland.pdf](http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_poland.pdf).
- GLOBOCAN 2018** GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Dostęp online: 15.05.2019, <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.
- Howlander 2014** Howlander N NA, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). . SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, based on November 2013 SEER data submission; Dostęp on-line 30.05.2019: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/).
- Jassem 2014** Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, Kordek R, Kowalski D M, Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T, Ramlau R, Rzyman W. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Onkol. Prak. Klin* 2014;10(1):1-15
- klasyfikacja TNM** Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours - 8th edition. Changes between the 7th and 8th editions. December 2016. Dostęp online: 2019.02.14, <http://www.uicc.org/resources/tnm>.
- Knetki-Wróblewska 2014** Knetki-Wróblewska M, Płużański A, Krzakowski M. Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR w leczeniu pierwszej lub drugiej linii u chorych z mutacją aktywującą w genie EGFR. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10, 4: 184-191
- Kowalski 2013** Kowalski DM, Krawczyk P. (2013) Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu w kontekście programu lekowego. *OncoReview* 2013/Vol. 3/Nr 2/95-101
- KRN 2016** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34). Dostęp online: 15.05.2019, <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
- Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.
- Kutkowska 2017** Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. Non-small cell lung cancer - mutations, targeted and combination therapy. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Advances in Hygiene and Experimental Medicine)*. 71. 431-445, (2017)
- Murray 2015** Murray, Christopher J L et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *The Lancet*, 2015, Volume 386, Issue 10009, 2145 - 2191.
- NCCN 2018** Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp MM, Dilling TJ, Dobelbower M, Doebele RC, Govindan R, Gubens MA, Hennon M, Horn L, Komaki R, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Leisch LJ, Lilenbaum R, Lin J, Loo BW Jr, Martins R, Otterson GA, Reckamp K, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Stevenson J, Swanson SJ, Tauer K, Yang SC, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Dostęp online: 04.03.2019 [https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Non-Small\\_Cell\\_Lung\\_Cancer.pdf](https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Non-Small_Cell_Lung_Cancer.pdf)
- NCI 2017** Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). Stage IV NSCLC Treatment. Dostęp on-line: 04.03.2019,

- <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11>.
- NICE 2011** NICE Pathways: Treating non-small-cell lung cancer. Dostęp online: 04.03.2019, <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>
- NICE 2019** Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122]. Dostęp online: 13.08.2019, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
- Nojszewska 2018** Straty ekonomiczne i koszty leczenia wybranych ośmiu nowotworów w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016 - wnioski dla polityki zdrowotnej. Redakcja naukowa prof. dr hab. Ewelina Nojszewska, Szkoła Główna Handlowa w Warszawie.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. Dostęp online: 30.08.2019, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
- Ou 2015** Ou SH, Soo RA. Dacomitinib in lung cancer: a "lost generation" EGFR tyrosine-kinase inhibitor from a bygone era? *Drug Des Devel Ther.* 2015 Oct 15;9:5641-53.
- PTOK 2014** Krzakowski M., Jassem J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp online: 04.03.2019, [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_03\\_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf).
- PTOK 2019** Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – edukacja 2019*, tom 5, nr 1. Dostęp online: 09.08.2019, [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOk\\_tom1\\_03\\_Nowotwory\\_pluca\\_i\\_oplucnej\\_20190517.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf)
- Raport FWZ** Rak płuca - raport na temat stanu diagnostyki i leczenia w Polsce, Fundacja Wygrajmy Zdrowie Wydanie I Warszawa, maj 2015
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Rzyman 2008** Rzyman W. Rak płuca. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008, tom 2, nr 6, 407-41
- SIGN 2014** SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline. February 2014. Dostęp online: 04.03.2019, <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>.
- Śliwczyński 2014** Śliwczyński A, Rzeźnicki A, Czeleko T, Seroczyński P, Koierkiewicz A, Gryglewicz J, Kabatlik-Pytlik M, Pakulski M, Krzakowski M. Chorobowość oraz finansowanie terapii nowotworów w Polsce w latach 2002-2011 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia. *Journal of Oncology* 2014;64(2):109-118.
- Soerjomataram 2012** Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet.* 2012 Nov 24;380(9856):1840-50.

- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Werutsky 2016** Werutsky G, Debiasi M, Sampaio FH, et al. P1.08: Updated Analysis of Global Epidemiology of EGFR Mutation in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Track: Prevention, Early Detection, Epidemiology and Tobacco Control. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(10s):S184-s185.
- WHO DALY 2015** World Health Organization. Global burden of disease 2015. Dostęp online: 01.03.2019, [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/).
- Wojtukiewicz 2008** Wojtukiewicz M.Z., Rybaltowski M., Sierko E. Podstawy biologiczne terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). Nowotwory 2008; 3: 260-271.
- Wrona 2010** Wrona A, Jassem J. The new TNM classification in lung cancer. Pneumonol Alergol Pol 78: 407-417, 2010
- Zhang 2016** Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(48):78985-78993.