



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Keytruda (pembrolizumab)**  
**we wskazaniu:**  
**rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34)**  
**w III i kolejnej linii leczenia**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.42.2020

Data ukończenia: 20.05.2020

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Merck Sharp & Dohme B.V.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Merck Sharp & Dohme B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>DRP</b>	drobnokomórkowy rak płuca
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>ORR</b>	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekommendacja Prezesa Agencji
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	14
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>17</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>20</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>21</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>22</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>23</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	23

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informacje dotyczące zastosowanego dotychczasowego leczenia i stopnia zaawansowania choroby:

- pacjent z rozpoznaniem zaawansowanego drobnokomórkowego raka płuc z rozsiewem do węzłów chłonnych i kości.
- przebieg leczenia:
  - I linia leczenia: chemioterapia w schemacie PE (cisplatyna + etopozyd) - 4 cykle – progresja
  - II linia leczenia: chemioterapia w schemacie AI (doksorubicyna + ifosfamid) - 5 cykli – brak odpowiedzi.

## Problem zdrowotny

Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w IV stadium zaawansowania. DRP nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do kodu C34: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca.

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka), do skutków następstw choroby należą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Dodatkowo, jako uzasadnienie ekspert kliniczny wskazał: „Drobnokomórkowy rak płuca w IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu 2 linii chemioterapii rokuje bardzo źle i jest chorobą śmiertelną (można szacować, że od progresji choroby po zakończeniu chemioterapii 2. linii do zgonu mija zwykle mniej niż 3 miesiące). W przypadku zastosowania pembrolizumabu w 3. linii leczenia prawie 20% chorych ma szansę odpowiedzieć na terapię, a prawie 35% chorych może liczyć na przeżycie 1-roczone lub dłuższe.”

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie fazy Ib: KEYNOTE-028, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanymi i/lub rozszianymi nowotworami litymi, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze terapie lub u których nie można było zastosować innego leczenia. Łącznie w badaniu uwzględniono 20 typów nowotworów. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (N=24).

### Ocena skuteczności klinicznej

Przeżycie całkowite (OS):

- mediana OS wynosiła 9,7 miesiąca (95%CI: 4,1; nie osiągnięto);
- 6 miesięczny OS wystąpił u 66,0% pacjentów (95%CI: 43,3%; 81,3%);
- 12 miesięczny OS wystąpił u 37,7% pacjentów (95%CI: 18,4%; 57%);

Przeżycie wolne od progresji (PFS):

- mediana PFS wynosiła 1,9 miesiąca (95%CI: 1,7; 5,9);
- 6 miesięczny PFS wystąpił u 28,6% pacjentów (95%CI: 12,4; 47,2);

- 12 miesięczny PFS wystąpił u 23,8% pacjentów (95%CI: 9,1; 42,3);

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR):

- ORR wystąpiła u 33,3% pacjentów (95%CI: 15,6%-55,3%);
- odpowiedź całkowita (CR) wystąpiła u 4,2% pacjentów (n=1);
- odpowiedź częściowa (PR) wystąpiła u 29,2% pacjentów (n=7);

#### Ocena bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 16 pacjentów (66,7%).

Zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku z leczeniem, wystąpiły u wszystkich pacjentów. Najczęściej były to: astenia (n=7), zmęczenie (n=7), kaszel (n=6), bóle stawów (n=5), biegunka (n=5), bezsenność (n=5), wysypka (n=5).

Zdarzenia niepożądane w 3-5 stopniu nasilenia wystąpiły u 8 pacjentów (33,3%), z czego u 2 pacjentów uznano je za powiązane z leczeniem (1 x podwyższenie poziomu bilirubiny o 3 stopniu nasilenia oraz 1 x astenia w 3 stopniu nasilenia w połączeniu z zapaleniem jelita grubego/niedokrwienia jelit, w 5 stopniu nasilenia).

#### **Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk) relację korzyści do ryzyka stosowania leku ocenił w następujący sposób: „Wśród 131 chorych, u których możliwa była ocena toksyczności terapii, poważne działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym stwierdzono u 10% chorych, a dwóch pacjentów zmarło z powodu toksyczności leczenia. Jakiegokolwiek działania niepożądane ze strony układu immunologicznego stwierdzono u 24% chorych. Dowodzi to bezpieczeństwa immunoterapii w porównaniu do chemioterapii 3. linii u chorych na zaawansowanego DRP”.

#### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Zgodnie z polskimi wytycznymi (PTOK 2019) u pacjentów z nawrotem choroby postępowanie zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia. U tych pacjentów można zastosować ponownie chemioterapię wg pierwotnego schematu, paliatywną radioterapię lub opiekę objawową. Natomiast europejskie wytyczne (ESMO 2013) u pacjentów z DRP w stopniu IV opornych na leczenie zalecają BSC lub udział w badaniu klinicznym.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk), jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: „leczenie wspomagające (BSC) i ewentualnie paliatywną radioterapię lub inne zabiegi paliatywne (np. stentowanie żyły głównej górnej”, a w wybranych przypadkach „stosowanie kolejnych schematów chemioterapii lub powrót do schematów wcześniejszych”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

#### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 9 tygodniowej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 101 397,18 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

#### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 9 tygodni wyniesie:

- u 1 pacjenta: ██████████ PLN (według wniosku) i 101 397,18 PLN (według obwieszczenia MZ);
- u 3 pacjentów ██████████ PLN (według wniosku) i 304 191,54 PLN (według obwieszczenia MZ);

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.04.2020 r., znak PLD.4530.990.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 24.04.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące stopnia zaawansowania choroby i zastosowanego dotychczasowego leczenia:

- pacjent z rozpoznaniem zaawansowanego drobnokomórkowego raka płuc z rozsiewem do węzłów chłonnych i kości.
- przebieg leczenia:
  - I linia leczenia: chemioterapia w schemacie PE (cisplatyna + etopozyd) - 4 cykle – progresja
  - II linia leczenia: chemioterapia w schemacie AI (doksorubicyna + ifosfamid) - 5 cykli – brak odpowiedzi.

Produkt leczniczy Keytruda nie był oceniany w Agencji w ww. wskazaniu.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w IV stadium zaawansowania. DRP nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do jednego z kodów C34.: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca, w zależności od umiejscowienia ogniska choroby .

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45%),
- rak płaskonabłonkowy (30%),
- rak drobnokomórkowy (15%),
- rak wielkokomórkowy (10%).

Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca. Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywędkowa”) — lub obwodowo.

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością.

Pacjent choruje na nowotwór w IV stopniu zaawansowania - w fazie rozsiewu.

Źródło: PTOK 2019

#### Epidemiologia

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7 000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7 500 zgonów rocznie). Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2016 r. odnotowano 22 196 nowych zachorowań na raka płuca oraz 22 338 zgonów z powodu tego rozpoznania (Tabela 11., KRN 2019). Rak drobnokomórkowy jako typ histologiczny rozpoznawany jest w 15% przypadków raka płuca ogółem. Częstość DRP w stopniu I i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu 65%.

Źródło: PTOK 2019, KRN 2019



Zgodnie z opinią ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka: „Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) występuje u około 15-20% chorych na raka płuca. W 2013 roku według Krajowego Rejestru Nowotworów zarejestrowano w Polsce 21 556 chorych na raka płuca. Według bardzo szacunkowych danych rocznie na DRP choruje w Polsce 3 500 chorych, wśród nich u około 80% występuje uogólniona postać DRP (około 2 800 chorych).”

### Rokowanie

Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Ogólnie rokowanie w DRP jest gorsze niż w nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Z uwagi na fakt, że nowotwór ten charakteryzuje się wybitną skłonnością do rozsiewu, u około 70% chorych już w momencie rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w stadium choroby rozległej wynosi  $\leq 2\%$ . Mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną DRP i 6 tygodni u chorych z chorobą uogólnioną (dane historyczne).

Źródła: PTOK 2019, PTOK 2007, Sher 2008

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Dodatkowo, jako uzasadnienie ekspert kliniczny wskazał: „Drobnokomórkowy rak płuca w IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu 2 linii chemioterapii rokuje bardzo źle i jest chorobą śmiertelną (można szacować, że od progresji choroby po zakończeniu chemioterapii 2. linii do zgonu mija zwykle mniej niż 3 miesiące). W przypadku zastosowania pembrolizumabu w 3. linii leczenia prawie 20% chorych ma szansę odpowiedzieć na terapię, a prawie 35% chorych może liczyć na przeżycie 1-roczone lub dłuższe.”

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Keytruda]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent z rozpoznaniem zaawansowanego drobnokomórkowego raka płuc z rozsiewem do węzłów chłonnych i kości.</li> <li>• przebieg leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- I linia leczenia: chemioterapia w schemacie PE (cisplatyna + etopozyd) - 4 cykle – progresja</li> <li>- II linia leczenia: chemioterapia w schemacie AI (doksorubicyna + ifosfamid) - 5 cykli – brak odpowiedzi.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.

	<p>U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.</p> <p><b><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem lub nab-paklitaksemem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq 1\%</math>, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><b><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stemcell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyłą.</p> <p><b><u>Rak urotelialny</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>.</p> <p><b><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 50\%</math> w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p> <p><b><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	200 mg dożylnie w 30 minutowych wlewach co 3 tygodnie
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	9 tygodni terapii

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leczenia DRP w IV stadium zaawansowania pembrolizumabem, wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.05.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	drobnokomórkowy rak płuca w IV stadium zaawansowania	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Keytruda (pembrolizumab)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne;</li> <li>badania RCT z grupą kontrolną,</li> <li>badania nie-RCT,</li> <li>doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe/uaktualnione wyniki badań opublikowanych, nie uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie fazy Ib: KEYNOTE-028, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanymi i/lub rozsianymi nowotworami litymi, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze terapie lub u których nie można było zastosować innego leczenia. Łącznie w badaniu uwzględniono 20 typów nowotworów. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, które przedstawiono w publikacji Ott 2017.

Odnaleziono również publikację Ott 2018 oraz przegląd systematyczny Cooper 2018, jednak przedstawiono w nich jedynie dane z badania KEYNOTE-028 opublikowane wcześniej w publikacji Ott 2017, w związku z czym odstąpiono od ich opisywania.

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-028 (Ott 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp	- interwencyjne badanie kliniczne fazy Ib; - nierandomizowane; - badanie jednoramienne, - okres obserwacji: 24 miesiące lub do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby; - interwencja: pembrolizumab w dawce 10 mg/kg, co 2 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq$ 18 lat; - histologicznie potwierdzony drobnokomórkowy rak płuca lub neuroendokrynnny rak płuca w fazie rozsiewu; - niepowodzenie standardowej terapii; - ekspresja PD-L1 ( $\geq$ 1%); - możliwość oceny guza według kryteriów RECIST v1.1; - stan sprawności ECOG: 0-1; - prawidłowe wartości laboratoryjnych parametrów/markerów hematologicznych, wątrobowych, nerkowych oraz krzepliwości <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze terapia za pomocą inhibitorów PD-1/PD-L1; - obecność innych nowotworów; - aktywne przerzuty w mózgu; - aktywne choroby autoimmunologiczne leczone z pomocą systemowej terapii kortykosteroidami; - śródmiąższowe choroby płuc lub zapalenie płuc leczone z pomocą systemowej terapii kortykosteroidami; <u>Liczba pacjentów</u> N = 24	<u>Pierwszorzędowy:</u> - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) według RACIST v1.1 <u>Pozostałe:</u> - przeżycie wolne od progresji (PFS); - przeżycie całkowite (OS); - czas trwania odpowiedzi (DOR); - zdarzenia niepożądane.

Ograniczenia badań i analizy:

- głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównujących ocenianą technologię medyczną z jakimikolwiek komparatorami;
- liczba dostępnych doniesień naukowych (jedno badanie) oceniających wnioskowaną technologię oraz liczebność populacji we włączonym do przeglądu badaniu KEYNOTE-028 jest mała;
- w badaniu Ott 2017 nie oceniano jakości życia;
- dawkowanie pembrolizumabu w badaniu Ott 2017 było inne niż wnioskowane, tj.: 10 mg/kg raz na 2 tyg. (Ott 2017) vs 200 mg co 3 tyg. (wnioskowane).

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Między marcem 2014 a majem 2015 do badania włączono 24 pacjentów z DRP i ekspresja PD-L1 na  $\geq$ 1% komórek nowotworowych. Mediana wieku pacjentów wynosiła 60,5 lat (zakres 41-80 lat), 14 mężczyzn (58,3%). Mediana okresu *follow-up* wynosiła 9,8 miesiąca (zakres 0,5-24,4 miesięcy). Wszyscy pacjenci, w związku z DRP, byli wcześniej leczeni za pomocą chemioterapii, natomiast 21 pacjentów (87,5%) otrzymało 2 lub więcej linii leczenia. Wszyscy pacjenci w ramach leczenia I linii otrzymali schemat składający się z pochodnej platyny i etopozydu, natomiast 11 pacjentów (45,8%) otrzymało w ramach II linii leczenia topotekan lub irinotekan.

#### Ocena skuteczności klinicznej

##### Przeżycie całkowite (OS):

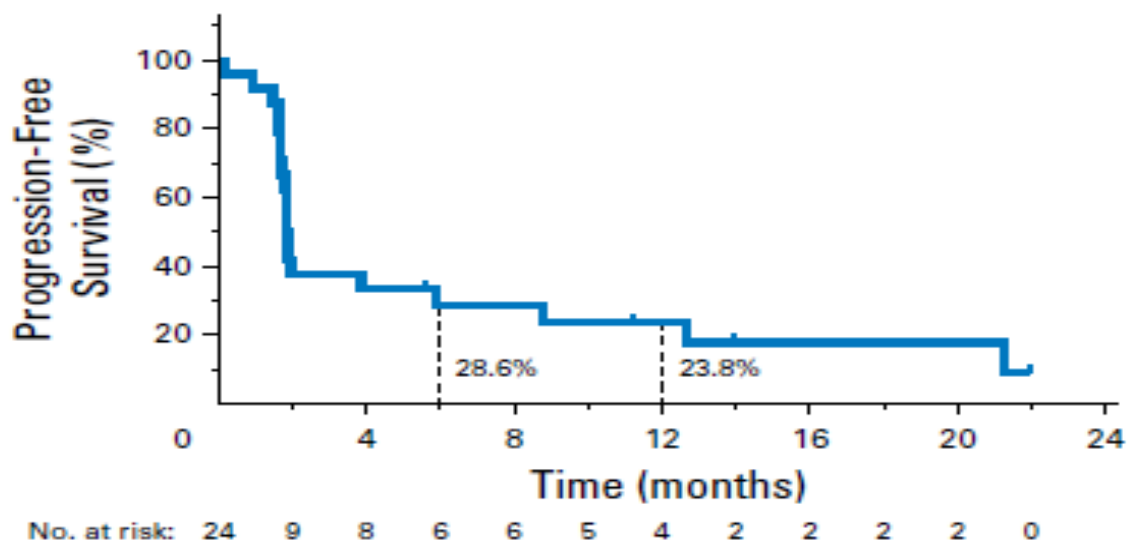
- mediana OS wynosiła 9,7 miesiąca (95%CI: 4,1; nie osiągnięto);
- 6 miesięczny OS wystąpił u 66,0% pacjentów (95%CI: 43,3%; 81,3%);
- 12 miesięczny OS wystąpił u 37,7% pacjentów (95%CI: 18,4%; 57%);

##### Przeżycie wolne od progresji (PFS):

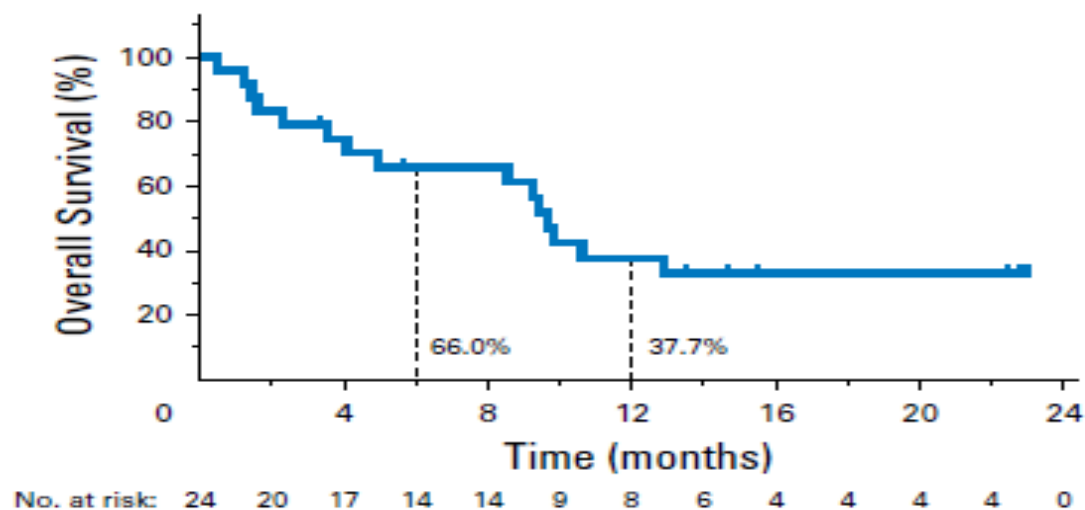
- Mediana PFS wynosiła 1,9 miesiąca (95%CI: 1,7; 5,9);
- 6 miesięczny PFS wystąpił u 28,6% pacjentów (95%CI: 12,4; 47,2);
- 12 miesięczny PFS wystąpił u 23,8% pacjentów (95%CI: 9,1; 42,3);

##### Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR):

- ORR wystąpiła u 8 pacjentów [33,3% (95%CI: 15,6%-55,3%)];
- odpowiedź całkowita (CR) wystąpiła u 1 pacjenta (4,2%);
- odpowiedź częściowa (PR) wystąpiła u 7 pacjentów (29,2%);
- stabilizacja choroby (SD), przez krócej niż 6 miesięcy, wystąpiła u 1 pacjenta (4,2%);
- mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2 miesiące (zakres: 1,7 do 3,7 miesięcy);
- mediana DOR wynosiła 19,4 miesiąca (od 3,6 do 20 miesięcy);
- progresja choroby wystąpiła u 13 pacjentów (54,2%).

**A**

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (Ott 2017)

**B**

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (Ott 2017)

**Ocena bezpieczeństwa**

Zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem (jeżeli nie wskazano inaczej – 1 stopień nasilenia):

- zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 16 pacjentów (66,7%);
- bóle stawów

- w 1 stopniu nasilenia wystąpiły u 3 pacjentów (12,5%);
- w 2 stopniu nasilenia wystąpiły u 1 pacjenta (4,2%);
- astenia
  - w 1 stopniu nasilenia wystąpiła u 2 pacjentów (8,3%);
  - w 2 stopniu nasilenia wystąpiła u 1 pacjentów (4,2%);
  - w 3 stopniu nasilenia wystąpiła u 1 pacjentów (4,2%);
- wysypka wystąpiła u 4 pacjentów (16,7%);
- biegunka wystąpiła u 3 pacjentów (12,5%);
- zmęczenie wystąpiło u 3 pacjentów (12,5%);
- sucha skóra wystąpiła u 2 pacjentów (8,3%);
- bezsenność wystąpiła u 2 pacjentów (8,3%);
- nadmierne łzawienie wystąpiło u 2 pacjentów (8,3%);
- bóle mięśniowe
  - w 1 stopniu nasilenia wystąpiły u 1 pacjenta (4,2%);
  - w 2 stopniu nasilenia wystąpiły u 1 pacjenta (4,2%);
- nudności wystąpiły u 2 pacjentów (8,3%).

Zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku z leczeniem, wystąpiły u wszystkich pacjentów. Najczęściej były to: astenia (n=7), zmęczenie (n=7), kaszel (n=6), bóle stawów (n=5), biegunka (n=5), bezsenność (n=5), wysypka (n=5).

Zdarzenia niepożądane w 3-5 stopniu nasilenia wystąpiły u 8 pacjentów (33,3%), z czego u 2 pacjentów uznano je za powiązane z leczeniem (1 x podwyższenie poziomu bilirubiny o 3 stopniu nasilenia oraz 1 x astenia w 3 stopniu nasilenia w połączeniu z zapaleniem jelita grubego/niedokrwienia jelit, w 5 stopniu nasilenia).

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk:

„W czerwcu 2019 roku FDA (ang. Food and Drug Administration) zarejestrowała pembrolizumab do leczenia 3. linii u chorych na DRP w stopniu IV na podstawie wyników badań fazy Ib (KEYNOTE-028) i fazy II (KEYNOTE-158). W łącznej analizie efektywności pembrolizumabu przeprowadzonej u 83 chorych stwierdzono odpowiedź na leczenie u 16 chorych (19,3%), w tym u dwóch chorych były to całkowite odpowiedzi na leczenie. Wśród tych 16 chorych bez progresji pół roku przeżyło 94% pacjentów, rok – 64% pacjentów i 18 miesięcy – 56% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,7 miesiąca, przy czym 12 i 24 miesiące przeżyło odpowiednio 34,3% i 20,7% chorych leczonych pembrolizumabem. Czas wolny od progresji choroby wynosił z kolei 2 miesiące, przy czym 12 i 24 miesiące bez progresji choroby przeżyło 16,9% i 13,1% pacjentów.

Dlatego możliwość stosowania pembrolizumabu w 3. linii leczenia byłoby bardzo dobrą alternatywą dla BSC lub chemioterapii 3. linii u wybranych chorych na DRP po niepowodzeniu dwóch linii chemioterapii. Niestety pembrolizumab w tym wskazaniu nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, a jedynie w USA. Natomiast pembrolizumab jest zarejestrowany w Unii Europejskiej między innymi do leczenia: 1. linii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 na 50% komórek nowotworowych (terapia refundowana w Polsce), 1. linii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z chemioterapią (terapia nie refundowana w Polsce). 2. linii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek nowotworowych (terapia nie refundowana w Polsce). Polscy lekarze mają doświadczenie w stosowaniu pembrolizumabu u chorych na NDRP. Dlatego zasadne powinno być rozważenie zastosowania u niektórych chorych na DRP tej technologii medycznej spoza wskazań ChPL w ramach ratunkowego dostępu do technologii



medycznych, biorąc pod uwagę, że prawie 19% takich pacjentów może odnieść długotrwałą korzyść z leczenia pembrolizumabem.”<sup>1</sup>

We wskazanym w opinii eksperta badaniu klinicznym KEYNOTE-158, nie przedstawiono oddzielnych wyników dla pacjentów z DRP, w związku z czym nie zostało ono uwzględnione w niniejszym raporcie – komentarz Analityka Agencji.

### **Informacje na podstawie ChPL**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Keytruda należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

### **Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

Dnia 7.05.2020r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) na stronach internetowych instytucji takich jak: URPL, EMA i FDA.

Analitycy Agencji nie odnaleźli komunikatów nie uwzględnionych w aktualnym ChPL Keytruda.

---

<sup>1</sup> 1. Chung HC, Lopez-Martin J, Kao S, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer: KEYNOTE-158. Oral presentation presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 1-5, 2018; Chicago, IL.

2. Ott PA, Elez E, Hiret S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the Phase Ib KEYNOTE-028 study. J Clin Oncol.35(34):3823- 3829.

3. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of prior therapy in patients with advanced SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. Oral presentation presented at American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA.

4. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab After Two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: Results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. J Thorac Oncol. 2020;15(4):618-627.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk) relację korzyści do ryzyka stosowania leku ocenił w następujący sposób: „Wśród 131 chorych, u których możliwa była ocena toksyczności terapii, poważne działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym stwierdzono u 10% chorych, a dwóch pacjentów zmarło z powodu toksyczności leczenia. Jakiegokolwiek działania niepożądane ze strony układu immunologicznego stwierdzono u 24% chorych. Dowodzi to bezpieczeństwa immunoterapii w porównaniu do chemioterapii 3. linii u chorych na zaawansowanego DRP”.



## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 7 maja 2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Zastosowano słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, DRP, small-cell lung cancer, SCLC. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- światowe:
  - International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) <https://www.iaslc.org/>;
- Inne:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk>;
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk>;
  - Guidelines International Network (GIN) <https://g-i-n.net/>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne: polskie z 2019 r. (PTOK), europejskie z 2013 r. (ESMO) oraz brytyjskie z 2019 i 2020 r. (NICE). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2019 (Polska)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu (I, A).</li> <li>• Chirurgicalne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważać jedynie w przypadku zaawansowania w stopniach T1–2 N0 (III, A).</li> <li>• U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię, a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektryczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz — u wybranych chorych — napromienianie klatki piersiowej (I, B).</li> <li>• <b>Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia (możliwości — chemioterapia drugiej linii, paliatywna radioterapia lub opieka objawowa) (II, A).</b></li> </ul> <p><b>Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie chorych z nawrotem</b></p> <p>Leczenie chorych z nawrotem DRP po wcześniejszej CHT lub RCHT zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz stanu sprawności. U chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych bez odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub z remisją trwającą krócej niż 3 miesiące szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie drugiej linii (np. schemat CAE lub CAV po wcześniejszym zastosowaniu schematu cisplatyny i etopozydu) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii. W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (CHT lub RT) uzależniony jest od stanu chorego, wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych. Liczba cykli CHT drugiej linii zależy od tolerancji leczenia i uzyskanych obiektywnych korzyści. W wybranych przypadkach stosuje się paliatywną RT.</p> <p><i>Jakość dowodów: I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – Wskazania określone indywidualnie.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2019/2020</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><b><u>Zalecenia dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuc</u></b></p> <p><u>Druga linia leczenia</u></p> <p>Pacjentom z nawrotem, u których można zastosować chemioterapię, należy zaproponować schemat zawierający antracykliny lub dalsze leczenie schematem opartym na platynie do maksymalnie 6 cykli.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu pierwszego rzutu, w celu złagodzenia lokalnych objawów, należy zaproponować radioterapię. W wytycznych podkreślono, iż chorych, u których nie było odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, istnieją bardzo ograniczone dowody, że chemioterapia drugiego rzutu przyniesie korzyści.</p> <p>Doustny topotekan jest zalecany wyłącznie dla osób z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca, u których ponowne leczenie schematem pierwszego rzutu nie jest uważane za właściwe, a terapia skojarzona cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny jest przeciwwskazana</p> <p>Dożylny topotekan nie jest zalecany osobom z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano.</i></p>
<p><b>ESMO 2013</b> (Europa)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuc</u></b></p> <p><u>Postępowanie w przerzutowym DRP (DRP w stopniu IV)</u></p> <p>Rutynowe stosowanie napromieniowania klatki piersiowej u pacjentów z przerzutowym DRP nie jest rekomendowane. [II, C]</p> <p><b>U pacjentów opornych na leczenie</b> (tj. pacjentów nie reagujących lub z progresją podczas chemioterapii) i pacjentów opornych z wczesnym nawrotem (&lt;6 tygodni) wyniki są słabe, a korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia systemowego są niepewne. W przypadku tych pacjentów <b>zaleca się udział w badaniu klinicznym lub najlepszą opiekę podtrzymującą</b> (ang. best supportive care, BSC). [II, C]</p> <p>Alternatywną rekomendowaną opcją u pacjentów z opornym lub nawrotem po stosowaniu CAV jest doustnie lub dożylnie podawany topotekan. [II, B] Topotekan podawany doustnie doprowadził do lepszej kontroli objawów, w tym wolniejszego pogorszenia jakości życia i dłuższego przeżycia w porównaniu z BSC w badaniu, w którym połowa pacjentów miała chorobę oporną na leczenie.</p> <p>Jedynie pacjenci z wrażliwą chorobą nawrotową mogą odnieść korzyści z ponownego leczenia wg schematu stosowanego w ramach I linii leczenia (zwykle opartego na platynie i etopozydzie). [V, C]</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką (niskie ryzyko potencjalnych błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane).</i></p>

Skróty: PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; ESMO - European Society for Medical Oncology; DRP – drobnokomórkowy rak płuc; CAV – schemat oparty na skojarzeniu cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny

W odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu pacjentów z DRP w ramach drugiej linii leczenia wskazuje się na możliwość ponownego zastosowania pierwotnego schematu chemioterapii, przede wszystkim zgodnie ze schematem PE (cisplatyna + etopozyd). Po niepowodzeniu schematu PE zalecane jest podanie topotekanu. Jednakże wszystkie wytyczne wskazują, iż chorych, u których nie było odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, istnieją bardzo ograniczone dowody, że chemioterapia drugiego rzutu przyniesie korzyści.

Zgodnie z polskimi wytycznymi u pacjentów z nawrotem choroby postępowanie zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia. U tych pacjentów można zastosować ponownie chemioterapię wg pierwotnego schematu, paliatywną radioterapię lub opiekę objawową. Natomiast europejskie wytyczne u pacjentów z DRP w stopniu IV opornych na leczenie zalecają BSC lub udział w badaniu klinicznym. Ponadto wskazują na możliwość zastosowanie topotekanu u pacjentów z opornym lub nawrotem po stosowaniu CAV.

W żadnym z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do wnioskowanej technologii lekowej.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż niektóre wymieniane w wytycznych terapie (PE) zostały już zastosowane w terapii pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ. W związku z tym, że topotekan jest technologią refundowaną we wnioskowanym wskazaniu, nie może zostać uwzględniony jako terapia alternatywna w ramach RDTL (patrz art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach).

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk), jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał:

„Wśród chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu terapii 2. linii, większość pacjentów będzie w złym stanie sprawności, z przetrwałą toksycznością chemioterapii, niewydolnością wielu narządów, niekontrolowanymi przerzutami do OUN itp. Chorzy poddani są wówczas najlepszemu leczeniu wspomagającemu (BSC) i ewentualnie paliatywnej radioterapii lub innym zabiegom paliatywnym (np. stentowanie żyły głównej górnej). W niewielkiej grupie chorych, którzy odnoszą korzyść z chemioterapii wcześniejszych linii możliwe jest stosowanie kolejnych schematów chemioterapii lub powrót do schematów wcześniejszych. Każdorazowo jest to jednak leczenie niestandardowe i wymaga rozważenia czy korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko powikłań i pogorszenia jakości życia chorych.”

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

## 6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Biorąc pod uwagę powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, iż brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia (patrz. rozdz. 5. niniejszego opracowania).

W poniższej tabeli przedstawiono ceny i koszty ocenianej technologii lekowej na podstawie otrzymanego zlecenia od MZ. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Keytruda, który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych we wskazaniach: niedrobnokomórkowy rak płuca (PL: B.6) oraz czerniak skóry lub błon śluzowych (PL: B.59).

**Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 9 tygodni terapii <sup>1</sup> (6 fiolek) [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z 18.02.2020	16 899,53 <sup>B</sup>	101 397,18 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>1</sup> na podstawie wnioskowanego dawkowania (200 mg dożylnie w 30 minutowych wlewach co 3 tygodnie) można przyjąć, że jest to okres obejmujący 3 cykle terapii

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 9 tygodniowej terapii wynosi: ██████████ PLN. Koszt wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 101 397,18 PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 1-3 (prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk).

**Tabela 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 9 tygodniowej terapii w populacji docelowej [PLN]	
	na 1 pacjenta	na 3 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
wg obwieszczenia MZ z 18.02.2020	101 397,18	304 191,54

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 9 tygodni wyniesie:

- u 1 pacjenta: ██████████ PLN (według wniosku) i 101 397,18 PLN (według obwieszczenia MZ);
- u 3 pacjentów ██████████ PLN (według wniosku) i 304 191,54 PLN (według obwieszczenia MZ);

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

Ott 2017	PA. Ott, E. Elez, S. Hired, DW. Kim, A. Morosky, S. Saraf, B. Piperdi, JM. Mehnert, Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study, <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Dec 1;35(34):3823-3829. doi: 10.1200/JCO.2017.72.5069. Epub 2017 Aug 16.
Ott 2018	PA. Ott, YJ. Bang, SA. Piha-Paul, T-Cell–Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028, <i>J Clin Oncol.</i> 2019 Feb 1;37(4):318-327. doi: 10.1200/JCO.2018.78.2276. Epub 2018 Dec 13.
Cooper 2018	MR. Cooper, AM. Alrajhi, CR. Durand, Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Small Cell Lung Cancer, <i>American Journal of Therapeutics</i> 25, e349–e356 (2018)

### Rekomendacje kliniczne

ESMO 2013	Früh M., et al.: Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and <i>follow-up</i> . <i>Annals of Oncology</i> 2013; 24 (Supplement 6): vi99-vi105.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 28 March 2019. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng122">www.nice.org.uk/guidance/ng122</a>
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Treating small-cell lung cancer. <a href="http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer">http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer</a> NICE Pathway last updated: 21 January 2020
PTOK 2019	Krzakowski M., Jassem J., Antczak A., et al.: Cancer of the lung, pleura and mediastinum. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.

### Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA 11.12.2019)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 7.5.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	Search (((((((("Lung"[Mesh]) OR Lung*[Title/Abstract])) AND ((small cell[Title/Abstract]) OR smallcell[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract])) OR ((sclc[Title/Abstract]) OR Small Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract])) AND (((metastat*[Title/Abstract]) OR advance*[Title/Abstract]) OR progress*[Title/Abstract])) AND (((((((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR keytruda[Title/Abstract]) OR lambrolizumab[Title/Abstract]) OR MK3475[Title/Abstract]) OR MK-3475[Title/Abstract]) OR MK 3475[Title/Abstract])) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept]) Filters: Humans	346
#19	Search (((((((("Lung"[Mesh]) OR Lung*[Title/Abstract])) AND ((small cell[Title/Abstract]) OR smallcell[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract])) OR ((sclc[Title/Abstract]) OR Small Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract])) AND (((metastat*[Title/Abstract]) OR advance*[Title/Abstract]) OR progress*[Title/Abstract])) AND (((((((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR keytruda[Title/Abstract]) OR lambrolizumab[Title/Abstract]) OR MK3475[Title/Abstract]) OR MK-3475[Title/Abstract]) OR MK 3475[Title/Abstract])) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept])	621
#18	Search (((((((("Lung"[Mesh]) OR Lung*[Title/Abstract])) AND ((small cell[Title/Abstract]) OR smallcell[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract])) OR ((sclc[Title/Abstract]) OR Small Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract])) AND (((metastat*[Title/Abstract]) OR advance*[Title/Abstract]) OR progress*[Title/Abstract])	32292
#17	Search ((metastat*[Title/Abstract]) OR advance*[Title/Abstract]) OR progress*[Title/Abstract]	1917576
#16	Search (((((((("Lung"[Mesh]) OR Lung*[Title/Abstract])) AND ((small cell[Title/Abstract]) OR smallcell[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract])) OR ((sclc[Title/Abstract]) OR Small Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract])	78013
#15	Search (((("Lung"[Mesh]) OR Lung*[Title/Abstract])) AND ((small cell[Title/Abstract]) OR smallcell[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract])	77475
#14	Search ("Lung"[Mesh]) OR Lung*[Title/Abstract]	771726
#13	Search "Lung"[Mesh]	271140
#10	Search Lung*[Title/Abstract]	666837
#9	Search (small cell[Title/Abstract]) OR smallcell[Title/Abstract]	85152
#8	Search (((("Neoplasms"[Mesh]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract])	3858585
#7	Search "Neoplasms"[Mesh]	3315956
#6	Search (sclc[Title/Abstract]) OR Small Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract]	13280
#5	Search "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]	3941
#4	Search (((((((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR keytruda[Title/Abstract]) OR lambrolizumab[Title/Abstract]) OR MK3475[Title/Abstract]) OR MK-3475[Title/Abstract]) OR MK 3475[Title/Abstract])) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept]	3747
#3	Search (((((((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR keytruda[Title/Abstract]) OR lambrolizumab[Title/Abstract]) OR MK3475[Title/Abstract]) OR MK-3475[Title/Abstract]) OR MK 3475[Title/Abstract])	3310
#2	Search "pembrolizumab" [Supplementary Concept]	1562

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 7.5.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp pembrolizumab/	14228
2	pembrolizumab.ab,kw,ti.	8412
3	keytruda.ab,kw,ti.	193
4	lambrolizumab.ab,kw,ti.	37
5	MK3475.ab,kw,ti.	18
6	MK-3475.ab,kw,ti.	245
7	MK 3475.ab,kw,ti.	245
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	14912
9	exp small cell lung cancer/	9544



10	sclc.ab,kw,ti.	12742
11	exp malignant neoplasm/	3086675
12	"neoplasm*".ab,kw,ti.	241090
13	carcinoma.ab,kw,ti.	715316
14	cancer.ab,kw,ti.	2306754
15	11 or 12 or 13 or 14	3864881
16	small cell.ab,kw,ti.	129324
17	smallcell.ab,kw,ti.	337
18	16 or 17	129455
19	exp lung/	255089
20	"lung*".ab,kw,ti.	837621
21	19 or 20	883449
22	15 and 18 and 21	120393
23	9 or 10 or 22	124144
24	"metastat*".ab,kw,ti.	331849
25	"advance*".ab,kw,ti.	1008626
26	"progress*".ab,kw,ti.	1506896
27	24 or 25 or 26	2543419
28	23 and 27	57298
29	8 and 28	2228
30	exp "systematic review"/	241882
31	(systematic* and review*).ab,kw,ti.	270289
32	exp meta analysis/	185729
33	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	197574
34	exp randomized controlled trial/	586807
35	exp controlled clinical trial/	772248
36	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	5542119
37	(trial or study or experiment).ab,kw,ti.	10029355
38	36 and 37	3108849
39	30 or 31	351772
40	32 or 33	249175
41	34 or 35 or 38	3367127
42	39 or 40 or 41	3700881
43	29 and 42	620
44	43 and "human" [Subjects]	<b>607</b>

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 7.5.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(pembrolizumab):ti,ab,kw OR (keytruda):ti,ab,kw OR (lambrolizumab):ti,ab,kw OR (MK3475):ti,ab,kw OR (MK 3475):ti,ab,kw	1328
#2	(MK-3475):ti,ab,kw	269
#3	#1 OR #2	1328
#4	MeSH descriptor: [Small Cell Lung Carcinoma] explode all trees	364
#5	(small cell lung cancer):ti,ab,kw OR (SCLC):ti,ab,kw	14306
#6	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	76990
#7	(malignant neoplasm):ti,ab,kw OR (cancer):ti,ab,kw OR (neoplasm*):ti,ab,kw OR (carcinoma):ti,ab,kw	178127
#8	#6 OR #7	188869
#9	(small cell):ti,ab,kw OR (smallcell):ti,ab,kw	19780
#10	(lung*):ti,ab,kw	67503
#11	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	4098
#12	#10 OR #11	68248
#13	#8 AND #9 AND #12	14834
#14	#4 OR #5 OR #13	14895
#15	#3 AND #14	403
#16	(metastat*):ti,ab,kw OR (advance*):ti,ab,kw OR (progressive):ti,ab,kw	94235
#17	#15 AND #16	<b>346</b>