

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W SKOJARZENIU Z IPILIMUMABEM (YERVOY®) ORAZ CHEMIOTERAPIĄ W LECZENIU I LINII PRZERZUTOWEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 26 listopada 2020 roku

W dniu 1 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.5.2021.KP.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja i klasyfikacja	9
2.2. Epidemiologia.....	9
2.2.1. Świat i Europa.....	9
2.2.2. Polska	11
2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	14
2.4. Etiologia i patogenez.....	16
2.5. Diagnostyka i ocena zaawansowania choroby	16
2.6. Objawy i przebieg choroby.....	19
2.7. Rokowanie	21
2.8. Metody leczenia	22
2.9. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe.....	26
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	29
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	32
4.1. Status refundacyjny w Polsce	32
4.2. Rekomendacje finansowe	34
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	36
5.1. Badania obserwacyjne	36
5.2. Program lekowy	36
5.3. [REDAKOWANE]	37
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	38
6.1. Skuteczność chemioterapii	38
6.2. Porównanie pośrednie z monoterapią pembrolizumabem.....	39
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	41
7.1. Populacja	41
7.2. Interwencja.....	41
7.3. Komparator	42

7.4. Punkty końcowe	43
7.5. Metodyka badań.....	43
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORA	44
8.1. Niwolumab	44
8.2. Ipilimumab	47
8.3. Cisplatyna	50
8.4. Karboplatyna	53
8.5. Pemetreksed	57
8.6. Paklitaksel	62
8.7. Docetaksel	65
8.8. Etopozyd	69
8.9. Gemcytabina	71
8.10. Winorelbina	74
9. BIBLIOGRAFIA	78
10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	85
ANEKS A. KLASYFIKACJA TNM	88
ANEKS B. REKOMENDACJE AGENCJI HTA.....	90
ANEKS C. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	93
ANEKS D. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	96
D.1. Chemioterapia	96
D.2. Porównanie pośrednie	97

Indeks skrótów

ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CIS	Cisplatyna
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T
DOC	Docetaksel
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GEM	Gemcytabina
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IPI	Ipilimumab
KAR	Karboplatyna
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIWO	Niwolumab
NIWO + IPI + CTH	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny
PAC	Paklitaksel

PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD-1	Receptor zaprogramowanej śmierci komórki 1
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
PEMB	Pembrolizumab
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografią komputerową
PMX	Pemetreksed
ROS1	Receptorowa kinaza tyrozynowa kodowana przez gen ROS1 (<i>Receptor tyrosine kinase encoded by the gene ROS1</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
WIN	Winorelbina
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, będących częścią wniosku o finansowanie terapii niwolumabem (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w leczeniu I linii u dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*) stanowi około 85% przypadków nowotworów złośliwych płuca [1, 2]. Każdego roku w Polsce NDRP diagnozuje się u ponad 18 tys. osób, a umiera blisko 20 tys. chorych [3]. Najgorzej rokującą grupą są pacjenci z przerzutami odległymi (IV stadium zaawansowania choroby), u których mediana przeżycia nie przekracza roku [4]. Ze względu na wysoką liczbę corocznie diagnozowanych przypadków, NDRP stanowi istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne. Choroba znacznie wpływa także na obniżenie jakości życia pacjentów i ich rodzin [3–5].

Obecnie stosowanymi w Polsce metodami leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP bez obecności zaburzeń molekularnych, tj. mutacji EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. *epidermal growth factor receptor*) oraz rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), którzy nie byli uprzednio poddani leczeniu systemowemu choroby rozsianej, jest immunoterapia i/lub chemioterapia.

Aktualnie w Polsce immunoterapia refundowana jest od II linii leczenia, a także u wybranych pacjentów uprzednio nieleczonych systemowo (tj. wykazujących ekspresję PD-L1 > 50%). U pozostałych chorych ze środków publicznych finansowana jest wyłącznie chemioterapia oparta o pochodne platyny (cisplatyna oraz karboplatyna) oraz leki III generacji (etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel oraz pemetreksed), która cechuje się niską skutecznością w porównaniu z nowszymi metodami leczenia. Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie chemioterapią w I linii NDRP w badaniach klinicznych wynosi około 19–28%, a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie przekracza 7 mies. [4, 6–11].

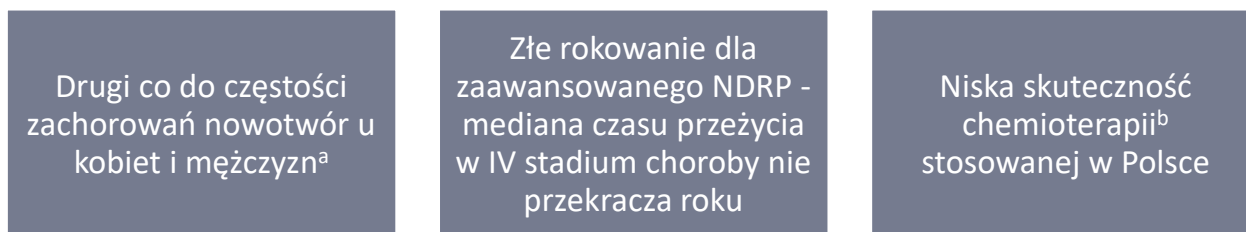
Immunoterapia jest metodą leczenia NDRP polegającą na aktywacji układu immunologicznego w celu zwiększenia lub modyfikacji mechanizmów obronnych przeciw rozwijającemu się nowotworowi. Najczęściej wykorzystywaną metodą immunoterapii jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, do których należą m.in. niwolumab i ipilimumab. Spośród wszystkich opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu I linii NDRP w ramach immunoterapii, jedynym finansowanym

w Polsce lekiem jest pembrolizumab. Lek ten jest jednak refundowany w Polsce w zawężonej populacji chorych, u których obecna jest ekspresja PD-L1 na powierzchni przynajmniej 50% komórek nowotworowych, zatem nie jest on dostępny dla większości pacjentów z zaawansowanym NDRP [1, 4, 7].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej preferowanym sposobem leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie byli uprzednio poddani leczeniu systemowemu, jest terapia składająca się z przeciwciała monoklonalnego dodanego do chemioterapii. Taką metodą leczenia, odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby pacjentów, jest schemat złożony z niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami chemioterapii. Stanowi on połączenie dwóch inhibitorów punktu kontrolnego, co zapewnia współdziałanie w przeciwnowotworowym mechanizmie działania terapii. Ipilimumab blokując punkt kontrolny CTLA-4 przyczynia się do aktywacji i proliferacji limfocytów T, natomiast niwolumab blokując punkt kontrolny PD-1 nasila odpowiedź przeciwnowotworową istniejących limfocytów T. Natomiast zastosowanie wraz z immunoterapią tylko 2 cykli chemioterapii jest mniej toksyczne od standardowo dłużej stosowanej chemioterapii (od 4 do nawet 6 cykli), szczególnie w przypadku raka niepłaskonabłonkowego, w którym chemioterapia jest również często stosowana w leczeniu podtrzymującym [8, 12–15].

W randomizowanym badaniu CheckMate-9LA udowodniono, że terapia skojarzona składająca się z niwolumabu, ipilimumabu oraz 2 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu I linii przerzutowego lub nawrotowego NDRP jest skuteczniejsza od zastosowania samej chemioterapii w pełnej dawce. Leczenie skojarzone niwolumabem, ipilimumabem oraz 2 cyklami chemioterapii w porównaniu z chemioterapią istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów (HR = 0,66 [0,55; 0,80]) oraz przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej (HR = 0,68 [0,57; 0,82]). Biorąc pod uwagę aktualną praktykę w Polsce, bazującą głównie na leczeniu chemioterapeutycznym, istnieje duża potrzeba dostępu do bardziej skutecznej metody leczenia zaawansowanego NDRP, jaką jest terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny [8, 12–15].

Rysunek 1.
Niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym NDRP



a) Po raku prostaty u mężczyzn oraz raku piersi u kobiet.

b) Chemioterapia stanowi standard leczenia w Polsce w subpopulacji pacjentów z PD-L1 <50%.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Rak płuca (ang. *lung cancer*), zgodnie z klasyfikacją ICD-10 przypisany do kodu C34 obejmującego nowotwory złośliwe oskrzela i płuca, jest złośliwym nowotworem płuca pochodzącym z komórek nabłonkowych [1, 16].

Ze względu na cechy histologiczne wyróżnia się 2 główne typy raka płuca: drobnokomórkowego raka płuca, stanowiącego około 15% przypadków oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*), stanowiącego około 85% przypadków nowotworów złośliwych płuca [1, 2].

W obrębie NDRP wyróżnia się z kolei następujące podtypy:

- niepłaskonabłonkowy (około 60% przypadków), do którego zaliczany jest gruczolakorak, rak wielkomórkowy oraz inne nowotwory płuc (odpowiednio 40%, 10–15% oraz 5–10% przypadków),
- płaskonabłonkowy (około 30% przypadków),
- rak płuca bez określonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*, około 10% przypadków) [1, 2].

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z nieleczonym systemowo, przerzutowym (IV stadium zaawansowania) NDRP, cechujący się brakiem mutacji w genie EGFR kwalifikujących do leczenia inhibitorami EGFR i brakiem translokacji w genie ALK kwalifikujących do leczenia inhibitorami ALK.

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Według bazy danych GLOBOCAN 2018 dostarczającej informacji odnośnie do zachorowalności i śmiertelności dotyczącej nowotworów w 185 krajach świata, rak płuca (ICD-10: C33–34) jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie. Na raka płuca częściej chorują i umierają mężczyźni (Tabela 1, Tabela 2). W 2018 roku odnotowano na świecie 2,1 mln nowych przypadków raka płuca, co stanowi 12% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory. Z powodu raka płuca w 2018 roku na świecie wystąpiło 1,8 mln zgonów [17, 18].

Wskaźniki zachorowań i zgonów spowodowanych nowotworem płuc w Europie wg GLOBOCAN 2018 wynoszą odpowiednio 29,8 oraz 23,5 na 100 tys. osób (Wykres 1). Według bazy danych GLOBOCAN 2018 pięcioletnia chorobowość w Europie w 2018 roku wynosiła niemal 500 tys. osób (Tabela 3) [18].

Tabela 1.
Światowe dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD-10: C33–34) wg GLOBOCAN 2018 [17] – zachorowalność i śmiertelność

Płeć	Zachorowalność		Śmiertelność	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Kobiety	725 352	616 549	576 060	489 651
Mężczyźni	1 368 524	1 163 245	1 184 947	1 007 205
Ogółem	2 093 876	1 779 795	1 761 007	1 496 856

* Obliczenia własne na podstawie założenia, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów złośliwych płuca [2].

Tabela 2.
Światowe dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD-10: C33–34) wg GLOBOCAN 2018 [18] – chorobowość

Płeć	1-letnia chorobowość		3-letnia chorobowość		5-letnia chorobowość	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Kobiety	376 660	320 161	664 344	564 692	816 872	694 341
Mężczyźni	650 217	552 684	1 088 887	925 554	1 313 092	1 116 128
Ogółem	1 026 877	872 845	1 753 231	1 490 246	2 129 964	1 810 469

* Obliczenia własne na podstawie założenia, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów złośliwych płuca [2].

Wykres 1.
Wskaźniki zachorowań i śmiertelności na raka płuca (ICD-10: C33–34) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2018 [18]

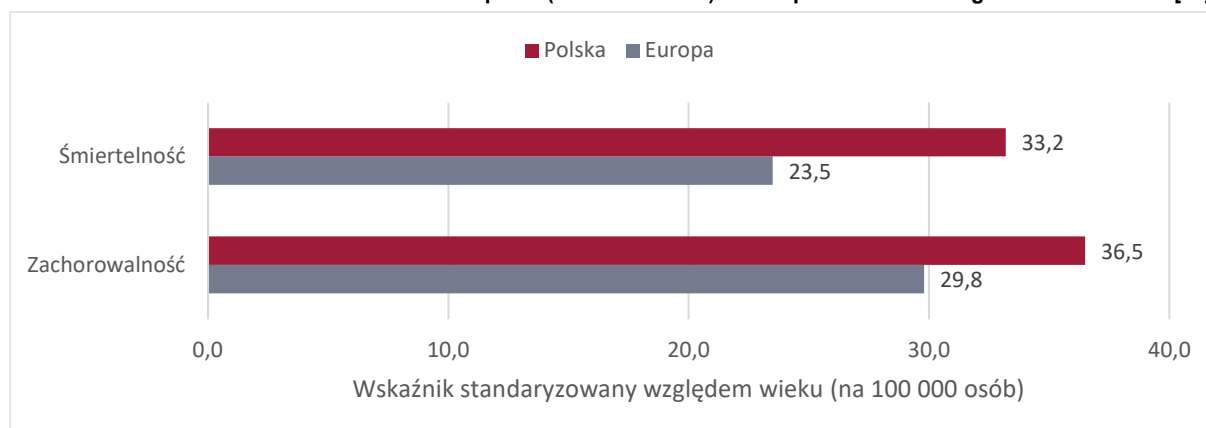


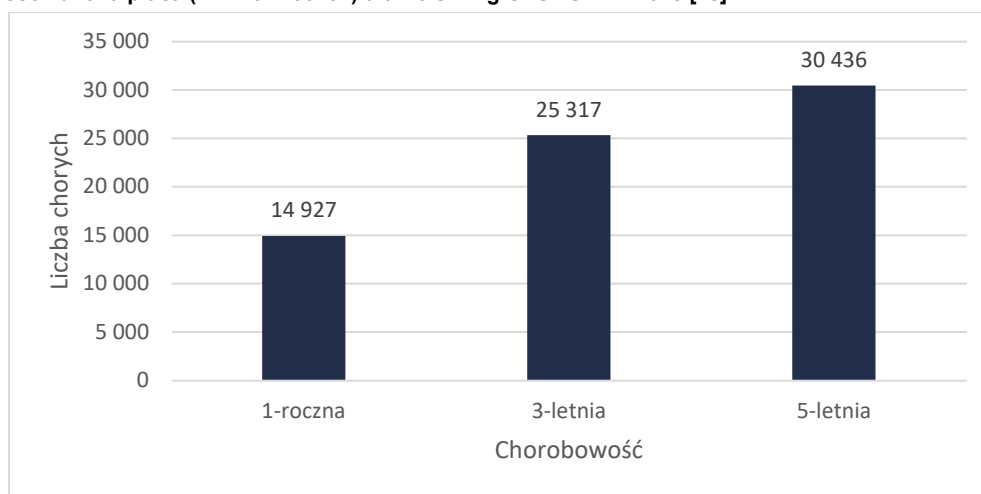
Tabela 3.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD-10: C33–34) dla Europy wg GLOBOCAN 2018 [18]

Wskaźnik epidemiologiczny	Liczebność w Europie
Zachorowalność	470 039
Śmiertelność	387 913
1-letnia chorobowość	244 731
3-letnia chorobowość	413 485
5-letnia chorobowość	497 283

2.2.2. Polska

Zgodnie z opisanymi powyżej danymi GLOBOCAN 2018, wskaźniki zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem płuca (ICD-10: C33–34) w Polsce są gorsze od średniej europejskiej i wynoszą odpowiednio 36,5 oraz 33,2 na 100 tys. osób (Wykres 1). W 2018 roku w Polsce odnotowano 28 583 przypadki zachorowań oraz 26 509 zgonów spowodowanych rakiem płuca. Według bazy danych GLOBOCAN 2018 pięcioletnia chorobowość w Polsce w 2018 roku wyniosła około 30 tys. osób (Wykres 2) [18].

Wykres 2.
Chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33–34) dla Polski wg GLOBOCAN 2018 [18]



Według danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 21 545 zachorowań oraz 23 324 zgony z powodu raka płuca (ICD-10: C34). Wyższa zachorowalność i śmiertelność obserwowana jest u mężczyzn w porównaniu z kobietami (Tabela 4). [3, 19].

Rak płuca stanowił w 2017 roku w Polsce drugi pod względem częstości zachorowań nowotwór u mężczyzn (16,7%, drugi po raku prostaty) oraz u kobiet (9,4%, drugi po raku piersi), natomiast pierwszy pod względem częstości zgonów z powodu nowotworów zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet (odpowiednio 28,4% oraz 17,4%) [3, 19].

Przyjmując, że NDRP stanowi około 85% przypadków nowotworów złośliwych płuca szacuje się, że w Polsce w 2017 roku na NDRP zachorowało 18 313 osób i zmarło 19 825 chorych (Tabela 4) [3].

Tabela 4.
Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2017 roku wg KRN [3]

Płeć	Zachorowalność			Śmiertelność		
	Liczebność		Współczynnik standaryzowany**	Liczebność		Współczynnik standaryzowany**
	Rak płuca	NDRP*		Rak płuca	NDRP*	
Kobiety	7 747	6 585	26,45	7 825	6 651	25,86

Płeć	Zachorowalność			Śmiertelność		
	Liczebność		Współczynnik standaryzowany**	Liczebność		Współczynnik standaryzowany**
	Rak płuca	NDRP*		Rak płuca	NDRP*	
Mężczyźni	13 798	11 728	60,68	15 499	13 174	68,17
Ogółem	21 545	18 313	40,84	23 324	19 825	43,43

* Obliczenia własne na podstawie założenia, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów złośliwych płuca [2].

** Standaryzacja: populacja Europy.

Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w stadium zaawansowanym. Zgodnie z oszacowaniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w dokumencie AOTMiT (Analiza Weryfikacyjna dotycząca produktu leczniczego Tagrisso, 2017 rok) około 11 tys. pacjentów w Polsce choruje na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV (stanowi to 60–80% wszystkich przypadków NDRP; Tabela 5). W badaniu Ramlau 2017 obejmującym 569 polskich pacjentów z NDRP, IV stadium zaawansowania stwierdzono u 60% pacjentów. Taki sam, 60-procentowy odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania NDRP w momencie diagnozy stwierdzono u pacjentów włączonych do badania Moore 2019, którego celem było określenie zależności przeżycia całkowitego pacjentów od stanu przerzutów [20–22].

Prócz pacjentów diagnozowanych w IV stadium zaawansowania NDRP istnieje grupa chorych, u których w momencie diagnozy choroba była w I-III stadium, a następnie pomimo zastosowanego leczenia doświadczyli oni progresji do stadium IV. Na podstawie cytowanego powyżej badania Moore 2019 stwierdzono, że około 46% pacjentów diagnozowanych w I–III stadium NDRP doświadcza nawrotu choroby do stadium IV (z obecnymi przerzutami). Przyjmując zatem, że na NDRP w Polsce choruje około 20 tys. osób, z czego 60% stanowią chorzy zdiagnozowani w stadium IV, a 46% z pozostałej grupy chorzy z progresją do IV stadium, można oszacować, że liczebność populacji z NDRP w IV stadium zaawansowania wynosi w Polsce około 15 tys. chorych [20, 22].

W komórkach nowotworowych NDRP stwierdzane są różnego rodzaju zaburzenia o podłożu molekularnym, do których należą m.in.:

- mutacje EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. *epidermal growth factor receptor*),
- rearanżacje ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*),
- rearanżacje ROS1 (receptorowa kinaza tyrozynowa, ang. *receptor tyrosine kinase*) [1, 4],

Zgodnie z oszacowaniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w dokumencie AOTMiT (Analiza Weryfikacyjna dotycząca produktu leczniczego Tagrisso, 2017 rok) wśród pacjentów, u których przeprowadzana jest diagnostyka w kierunku zaburzeń molekularnych mutacją EGFR stwierdza się u około 10% (Tabela 5). Liczba dorosłych pacjentów z NDRP z mutacją EGFR w Polsce podawana przez ekspertów klinicznych wynosi zatem około 500–700 [20]. Z kolei zgodnie z oszacowaniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w dokumencie AOTMiT (Analiza Weryfikacyjna dotycząca produktu leczniczego Zykadia, 2018 rok) roczna liczba nowych zachorowań na NDRP z rearanżacją ALK wynosi w Polsce około 300 (Tabela 6) [23]. Przy założeniu, że liczebność pacjentów z NDRP w IV stadium

zaawansowania w Polsce to około 15 tys. osób, można zatem oszacować, że liczebność populacji z NDRP bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK wynosi w Polsce około 14 tys. chorych (co stanowi około 90% pacjentów z NDRP w IV stadium). Jest to spójne z danymi pochodzącymi z badań raportujących częstość braku występowania mutacji EGFR lub rearanżacji ALK wśród chorych z NDRP, według których odsetek pacjentów bez tych zaburzeń molekularnych wynosi 78–89% [24–27].

Do innych zaburzeń molekularnych, poza mutacją EGFR oraz rearanżacją ALK, dla których obecnie dostępne są w Polsce odpowiednie terapie celowane, należy rearanżacja genu ROS1. Rearanżacja ROS1 jest jednak bardzo rzadka i występuje tylko w przypadku około 1–2% pacjentów z NDRP [23, 28].

Podsumowując, według danych KRN w 2017 roku w Polsce odnotowano około 21,5 tys. zachorowań oraz około 23 tys. zgonów z powodu raka płuca. Zakładając, że NDRP stanowi około 85% przypadków raka płuca można przyjąć, że rocznie w Polsce na NDRP zapada ponad 18 tys. osób, a umiera blisko 20 tys. chorych. Na NDRP w IV stadium zaawansowania choruje około 15 tys. pacjentów, z czego zdecydowana większość nie ma mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK (około 90% chorych).

Tabela 5.
Liczebność populacji chorych z NDRP w stadium zaawansowanym oraz z potwierdzoną mutacją EGFR w Polsce – oszacowania ekspertów klinicznych [20]

Parametr	Opinia dr n. med. Roberta Kieszko (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc)	Opinia prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej)
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD-10: C34)	20 000	22 000
Odsetek (liczebność) pacjentów z NDRP	70% (14 000)	85% (18 700*)
Odsetek (liczebność) pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV	80% (11 000)	60% (11 220*)
Odsetek (liczebność) pacjentów z wykonanym testem w kierunku obecności mutacji EGFR	około 50% (5 000)	około 60% (6 732*)
Odsetek (liczebność) pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji EGFR	około 10% (500)	10% (673*)

Tabela 6.
Liczebność populacji chorych z NDRP z potwierdzoną rearanżacją ALK w Polsce – oszacowania ekspertów klinicznych [23]

Parametr	Opinia prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka (Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Lublin)	Opinia dr n. med. Joanny Streb (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej)
Liczba dorosłych chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP	320	„Rocznie około 18–20 tys. chorych, z tego ALK-dodatnich: 2-4%”
Liczba nowych zachorowań na NDRP w stadium zaawansowanym z rearanżacją ALK w ciągu roku w Polsce	300	około 300

2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

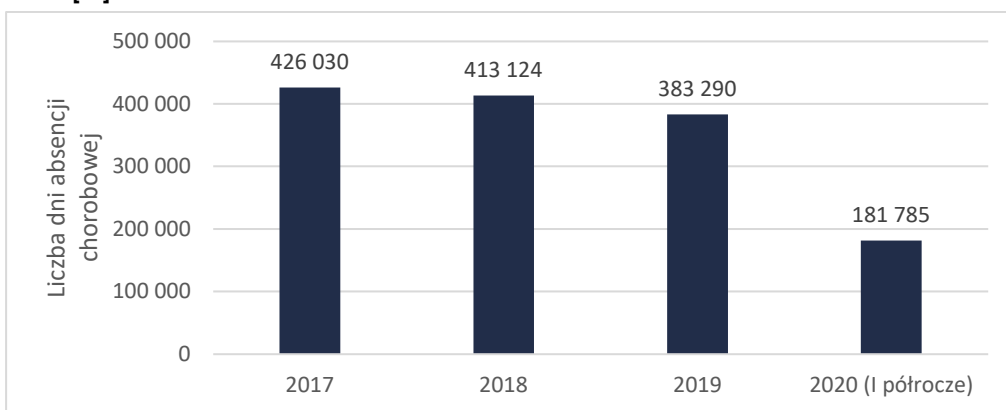
Rak płuca, ze względu na wysoką liczbę corocznie diagnozowanych przypadków, stanowi istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów. Jest drugim, po raku piersi, nowotworem złośliwym generującym najwyższe koszty absencji chorobowej w Polsce [5].

Na jakość życia pacjentów związaną ze stanem ich zdrowia wpływa progresja choroby. Wyniki prospektywnego rejestru medycznego przeprowadzonego w USA wśród 145 pacjentów z nowo zdiagnozowanym NDRP w zaawansowanym stadium wskazywały, że chorzy, u których w ciągu roku nastąpiła progresja choroby, w porównaniu z pacjentami bez progresji, doświadczyli istotnego statystycznie ($p < 0,05$) pogorszenia jakości życia mierzonej przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 w obrębie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego oraz objawów takich, jak ból w obrębie jamy ustnej, duszność i zaparcia [29].

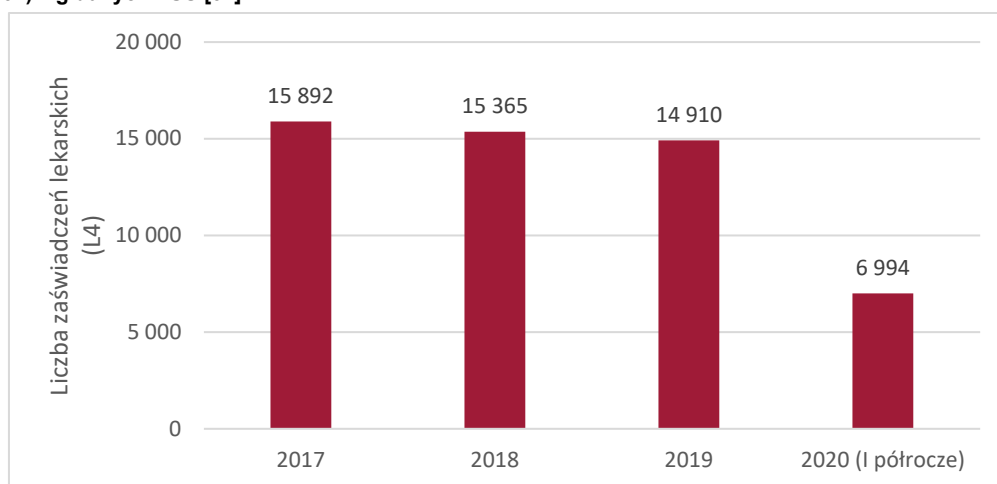
Rak płuca negatywnie wpływa zarówno na jakość życia chorych, jak i ich opiekunów. Wyniki badania przeprowadzonego wśród 1030 pacjentów z NDRP i 427 opiekunów z kilku krajów europejskich wykazały, że mniejsza sprawność pacjentów wg ECOG wiązała się z większą trudnością wykonywania codziennych czynności, mniejszą aktywnością zawodową i pogorszeniem jakości życia chorych, a także zwiększonym obciążeniem i mniejszą aktywnością zawodową ich opiekunów. W tym samym badaniu wykazano, że całkowite koszty bezpośrednie i pośrednie związane z NDRP wzrastały wraz ze stopniem zaawansowania choroby (wyższe koszty ponoszone przez pacjentów i ich opiekunów wśród chorych w IV stadium zaawansowania NDRP w porównaniu z III stadium) [30, 31].

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych wśród pacjentów z nowotworami w 2019 roku nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (rozpoznanie ICD-10 C34) stanowił trzeci pod względem liczby dni absencji chorobowej nowotwór (383 290 dni), po raku piersi (1 268 092 dni) oraz raku prostaty (408 950 dni). Liczba dni absencji chorobowej pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (rozpoznanie ICD-10 C34) w ostatnich latach zmniejsza się, jednak ciągle jest to bardzo wysoka liczba sięgająca około 400 tys. dni rocznie (Wykres 3), co stanowi około 8% dni absencji chorobowej z powodu wszystkich nowotworów. Odpowiada to blisko 15 tys. wydanych zaświadczeń lekarskich (druk L4) rocznie z powodu tej choroby (Wykres 4). Co więcej, z powodu niezdolności do pracy wynikającej z rozpoznania nowotworu złośliwego oskrzela i płuca w 2019 roku wydano w Polsce odpowiednio 1161 oraz 1350 pierwszorazowych oraz ponownych orzeczeń w celach rentowych (Wykres 5) [32].

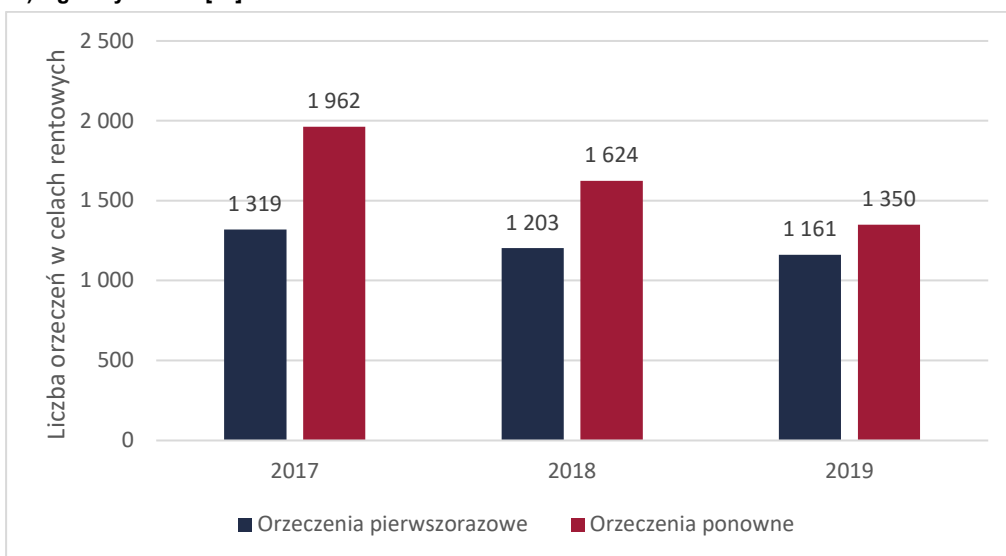
Wykres 3.
Liczba dni absencji chorobowej w latach 2017–2020 spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10 C34) wg danych ZUS [32]



Wykres 4.
Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych w latach 2017–2020 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) wg danych ZUS [32]



Wykres 5.
Liczba orzeczeń w celach rentowych wydanych w latach 2017–2019 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) wg danych ZUS [32]



2.4. Etiologia i patogeneza

Pierwotny rak płuca wywodzi się z nieprawidłowego namnażania komórek nabłonkowych dróg oddechowych. Rozwija się centralnie (w okolicy dużych oskrzeli) lub obwodowo. Może szerzyć się miejscowo poprzez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia i przepony, opłucnej oraz ścian klatki piersiowej. Przerzuty występują najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności w innych narządach [1, 33].

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na NDRP jest narażenie na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, a więc czynne i bierne palenie. Szkodliwe składniki zawarte w dymie tytoniowym, głównie benzopiren, w wyniku reakcji enzymatycznych ulegają przemianie w metabolity, które przyłączają się do DNA komórki stając się mutagenami, sprzyjając w ten sposób powstawaniu transformacji nowotworowych. Do pozostałych czynników ryzyka zachorowania na NDRP należą:

- czynniki środowiskowe – zanieczyszczenie powietrza oraz ekspozycja na metale ciężkie, radon lub azbest,
- czynniki genetyczne – zaburzenia ekspresji genów regulujących cykl komórkowy i genów odpowiedzialnych za proces naprawy DNA [1, 34].

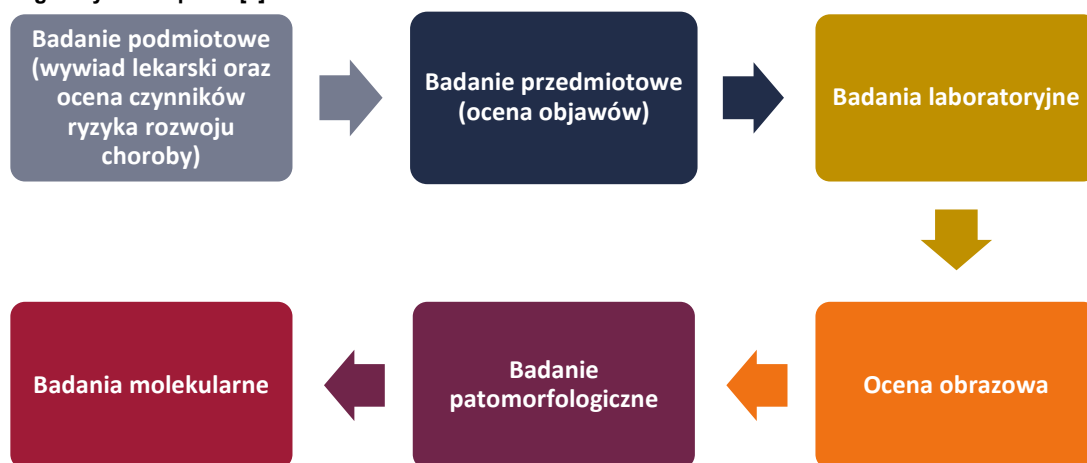
Przyczyną powstawania raka płuca są zaburzenia molekularne umożliwiające nieregularny wzrost i podział komórek nabłonkowych. W trakcie karcynogenezy szczególną rolę odgrywają:

- mutacje genów supresorowych odpowiedzialnych za hamowanie nadmiernego rozrostu komórek, tj. genów TP53, RB oraz p16,
- mutacje protoonkogenów odpowiedzialnych m. in. za regulację cyklu komórkowego lub uczestniczących w procesie apoptozy tj. protoonkogenów z rodziny MYC, RAS i HER oraz rearanżacja ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego) stwierdzana w 2–5% przypadków NDRP,
- nadekspresja receptorów dla czynników wzrostu i angiogenezy oraz mutacje w kodujących je genach, m.in. mutacja EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) stwierdzana najczęściej w NDRP o typie płaskonabłonkowym oraz nadekspresja receptorów dla VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego)
- mutacje genów związanych z apoptozą, tj. nadekspresja białka Bcl-2 lub nasiloną ekspresją PD-1 (receptor programowanej śmierci komórki)
- zwiększona aktywność telomerazy [33, 35].

2.5. Diagnostyka i ocena zaawansowania choroby

Diagnostyka raka płuca obejmuje badanie podmiotowe oraz przedmiotowe, ocenę parametrów laboratoryjnych, ocenę obrazową, badanie patomorfologiczne, a także badania molekularne (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Etapy diagnostyki raka płuca [1]



Badanie podmiotowe obejmuje wywiad lekarski w kierunku objawów (m. in. kaszel, duszność, krwioplucie) oraz ocenę czynników ryzyka rozwoju nowotworu (narażenie na dym tytoniowy, ekspozycja na działanie czynników środowiskowych lub obciążenie genetyczne) [1].

W ramach **badania przedmiotowego** oceniane są:

- objawy zwężenia lub zamknięcia światła oskrzela, zlokalizowane świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy,
- powiększenie węzłów chłonnych,
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej i worku osierdziowym, naciekanie mięśnia sercowego,
- objawy zespołu żyły głównej górnej,
- powiększenie wątroby,
- bolesność uciskowa układu kostnego i ściany klatki piersiowej,
- objawy paranowotworowe,
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego
- masa ciała względem wartości należnej [1].

Wstępna diagnostyka raka płuca obejmuje są także **badania laboratoryjne**, takie jak morfologia krwi z rozmazem i wskaźników układu krzepnięcia, badania biochemiczne oraz ogólne moczu [1].

Kolejnym elementem diagnostyki raka płuca jest **ocena obrazowa**. W ocenie obrazowej wykorzystywana jest rentgenografia (RTG) oraz tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego. W szczególnych przypadkach wykorzystuje się rezonans magnetyczny (MR) umożliwiający określenie stanu okolicznych struktur, jak np. szczytu płuca lub ściany klatki piersiowej, jak również badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK) umożliwiające różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określenie wskazań do dalszych badań. W przypadku stwierdzenia dodatniego lub niejednoznacznego wyniku badania PET-TK wykonuje się mikroskopową weryfikację stanu węzłów chłonnych przy użyciu ultrasonograficznej bronchofiberoskopii śródoskrzelowej, śródprzełykowej lub mediastinoskopii. U

pacjentów z objawami sugerującymi przerzuty wykonywana jest ponadto scyntygrafia z użyciem izotopów promieniotwórczych [1].

Ważnym elementem w diagnostyce raka płuca jest badanie patomorfologiczne umożliwiające ustalenie **typu i podtypu histologicznego, zasięgu nowotworu, odróżnienie zmian pierwotnych i wtórnych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych mających znaczenie przy wyborze leczenia systemowego**. Badanie patomorfologiczne obejmuje ocenę wycinka pobranego w czasie bronchofiberoskopii, cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli oraz histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji [1].

Współcześnie w diagnostyce raka płuca powszechnie wykorzystywane są ponadto **badania molekularne** z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego, bądź też wolnego DNA obecnego w osoczu krwi (tzw. biopsja płynna). Badania takie wykonywane są przy kwalifikowaniu pacjentów do odpowiedniej terapii. W przypadku oceny możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR wykonuje się ocenę stanu genu EGFR pod kątem obecności mutacji, z kolei badanie w kierunku obecności rearanżacji ALK oraz ROS1 umożliwia ocenę zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK/ROS1. Mutacja EGFR oraz rearanżacja ALK i ROS1 prawie zawsze wykluczają się wzajemnie, zatem oznaczenie rearanżacji genów ALK i ROS1 należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR. Przy kwalifikacji chorych do zastosowania immunoterapii w diagnostyce konieczne jest określenie poziomu ekspresji PD-L1 (ligand receptora programowanej śmierci komórki 1) w materiale tkankowym lub cytologicznym [1, 36].

Ważną częścią diagnostyki raka płuca jest **ocena stanu sprawności pacjenta** przeprowadzona przy wykorzystaniu skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), nazywanej także skalą WHO-Zubroda (Tabela 7) [1, 37].

Innym niezbędnym elementem kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej metody leczenia jest **ocena zaawansowania raka płuca**, w oparciu o system TNM i obejmuje ocenę:

- stanu guza pierwotnego (cecha T, ang. *tumor*),
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N, ang. *nodes*),
- narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M, ang. *metastasis*; Aneks A Tabela 42) [1, 38].

Na podstawie łącznej oceny cech TNM określa się stopień zaawansowania klinicznego raka płuca (Aneks A, Tabela 43) [1, 38].

Tabela 7.
Skala ECOG (WHO-Zubroda) wykorzystywana w ocenie stanu sprawności pacjenta onkologicznego [37]

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

2.6. Objawy i przebieg choroby

Rak płuca jest chorobą rozwijającą się we wczesnych etapach bezobjawowo, co powoduje trudności w jego wczesnym wykrywaniu i diagnostyce. Objawy raka płuca występują zwykle późno i można podzielić je na objawy ogólne oraz związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu (Rysunek 3). Symptomy typowe dla raka płuca są często charakterystyczne także dla innych jednostek chorobowych, przez co rak płuca jest chorobą wykrywaną najczęściej przypadkowo podczas wykonywania badań diagnostycznych z innych wskazań [1, 39].

U niektórych pacjentów pierwszym objawem raka płuca mogą być dolegliwości związane z przerzutami. Przerzutowy rak płuca najczęściej lokalizuje się w węzłach chłonnych, kościach, wątrobie i mózgu, gdzie wywołuje takie objawy, jak powiększenie węzłów chłonnych, ból i złamania w obrębie układu kostnego, żółtaczkę i objawy neurologiczne np. napady padaczkowe [39, 40].

Rzadziej występującymi objawami raka płuca są symptomy związane z nieprawidłową czynnością hormonalną guza, tj. zaburzenia krzepnięcia krwi, uszkodzenia nerwów obwodowych, nieprawidłowy poziom elektrolitów w surowicy krwi, zmiany skórne lub ginekomastia [40].

Rysunek 3.
Objawy raka płuca [1]

Objawy ogólne
<ul style="list-style-type: none"> •Ból stawów •Ogólne osłabienie •Ubytek masy ciała •Podwyższenie ciepłoty ciała •Zaburzenia czucia powierzchniowego •Objawy zakrzepowego zapalenia żył •Inne objawy zespołów paranowotworowych
Objawy związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu
<ul style="list-style-type: none"> •Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekłe kaszlących) •Duszność •Krwioplucie •Ból w klatce piersiowej •Nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc •Chrypka •Zaburzenia połykania •Ból w barku •Zespół żyły głównej górnej •Zespół Hornera

Rak płuca może mieć charakter nawrotowy (ang. *reccurent*). Nawrót raka płuca jest definiowany jako choroba, która powraca pomimo leczenia po okresie ponad 3 miesiące remisji. Nawrót choroby występuje najczęściej w postaci przerzutów odległych, ale zdarza się również nawrót miejscowy w pobliżu miejsca pierwotnego guza lub nawrót regionalny w postaci przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych. Nawrót choroby może nastąpić po uprzednim leczeniu raka płuc we wcześniejszych stadiach, z zastosowaniem leczenia chirurgicznego oraz przedoperacyjnej lub pooperacyjnej chemioterapii lub radioterapii. Większość nawrotów raka płuc występuje w okresie od 2 do 5 lat od pierwotnej diagnozy. Do nawrotu choroby dochodzi u 30–55% pacjentów z NDRP [41–44].

Na podstawie odnalezionych danych z badań na temat częstości nawrotów wśród pacjentów leczonych NDRP można wnioskować, że 18–46% pacjentów diagnozowanych w I–III stadium NDRP doświadcza nawrotu choroby do stadium IV (z obecnymi przerzutami; Tabela 8) [22, 42, 45, 46].

Tabela 8.
Odsetki pacjentów z nawrotem NDRP do stadium IV [22, 45, 46]

Badanie	N	Odsetek pacjentów z nawrotem NDRP do stadium IV
Sugimura 2007	1 073	33%
Chmielewska 2000	260	18%
Moore 2019	1 658	46%

2.7. Rokowanie

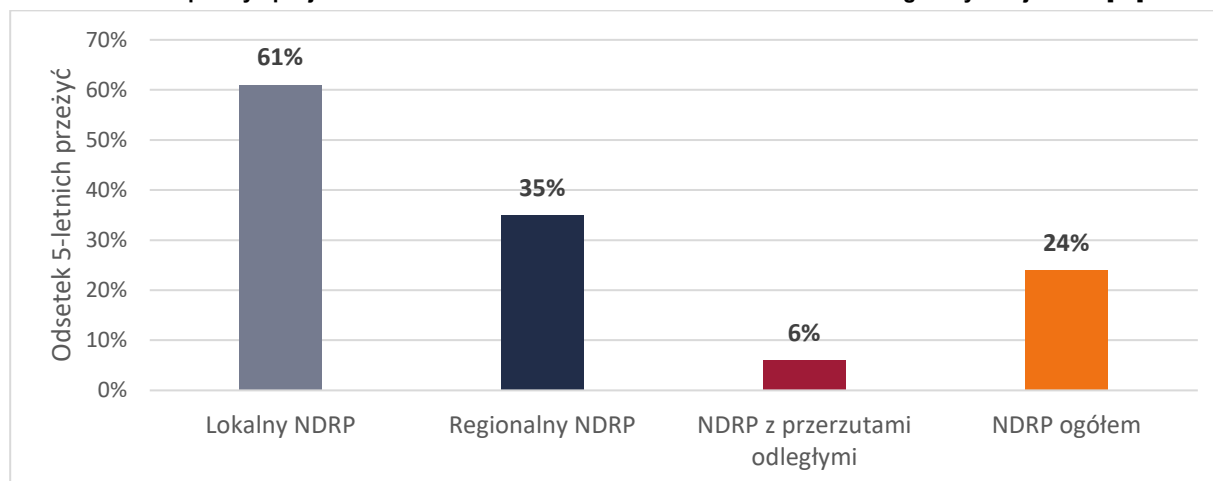
Rokowanie w NDRP zależne jest od stadium zaawansowania nowotworu. W grupie pacjentów kwalifikujących się do resekcji mięszu płucnego (stadium I–IIIA, około 20% chorych z NDRP) 5 lat od momentu diagnozy przeżywa około 40% chorych. Najgorzej rokującą grupą pacjentów są chorzy w IV stadium zaawansowania, u których mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Odsetki 5-letnich przeżyć dla NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania przedstawiono poniżej (Tabela 9) [4].

Zgodnie z amerykańską bazą danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ACS, ang. *American Cancer Society*), która określa rokowanie pacjentów onkologicznych w oparciu o zasięg rozprzestrzeniania się raka i grupuje nowotwory na lokalne, regionalne oraz z przerzutami odległymi, 5-letnie przeżycie pacjentów z NDRP wynosi 24%. Wśród pacjentów, u których występują przerzuty odległe 5 lat przeżywa tylko 6% z nich (Wykres 6) [47].

Tabela 9.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji TNM [4]

Stadium zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM	Odsetek 5-letnich przeżyć
I (pacjenci po resekcji NDRP)	60–80%
II (pacjenci po resekcji NDRP)	40–50%
IIIA (pacjenci po resekcji NDRP)	15–25%
III (pacjenci otrzymujący radio- i chemioterapię)	około 20%
IV	bd

Wykres 6.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER [47]



Dane w oparciu o statystyki pacjentów z NDRP zdiagnozowanych w latach 2009–2015.

2.8. Metody leczenia

Wybór terapii NDRP zależy jest od stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy, ogólnego stanu zdrowia pacjenta, jego wieku, stanu sprawności, wydolności układów sercowo-naczyniowego i oddechowego, jak również od obecności określonego podłoża molekularnego. Wśród metod leczenia NDRP wyróżnić można leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię leczenie ukierunkowane molekularnie (terapia celowana) oraz immunoterapię (Rysunek 4) [1].

Rysunek 4.
Metody leczenia NDRP [1]



Leczenie chirurgiczne

Postępowanie chirurgiczne jest podstawową metodą leczenia pacjentów z NDRP we wczesnych stadiach zaawansowania (stadium I i II), a ponadto może być stosowane u wybranych chorych w stadium III. U wybranych chorych przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego stosuje się przedoperacyjną chemioterapię (leczenie neoadjuwantowe), z kolei po leczeniu operacyjnym u niektórych pacjentów możliwe jest zastosowanie radioterapii lub chemioterapii (leczenie adjuwantowe). Najczęstszą metodą chirurgiczną jest lobektomia, czyli usunięcie płata płuca. Rzadziej stosowanymi metodami chirurgicznymi są resekcje w mniejszym zakresie, np. usunięcie segmentu płuca lub też pneumonektomia, czyli wycięcie całego płuca. U większości pacjentów (około 60% przypadków NDRP) rak płuca w momencie rozpoznania jest już w IV stadium zaawansowania, w którym nie ma możliwości przeprowadzenia leczenia operacyjnego [1, 6, 40].

Radioterapia

Radioterapia jest sposobem leczenia pacjentów z NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Wyróżnia się radioterapię radykalną z zastosowaniem wysokich dawek promieniowania, której celem jest całkowite wyleczenie chorego oraz radioterapię objawową (paliatywną), której celem jest spowolnienie przebiegu choroby lub złagodzenie jej objawów. Radioterapia może być stosowana w skojarzeniu z chemioterapią [1, 40].

Chemioterapia

U pacjentów z nieoperacyjnym NDRP w stadium zaawansowania IIIB–IV powszechnie stosowaną metodą leczenia jest chemioterapia. Wybór schematu leczenia zależy od typu histologicznego NDRP (płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy) oraz wydolności narządowej chorego. Chemioterapia I linii obejmuje zwykle zastosowanie schematów dwulekowych złożonych z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) oraz innego leku cytostaticznego (pemetreksed, taksoidy – paklitaksel lub docetaksel, gemcytabina, winorelbina lub etopozyd). Chemioterapia, ze względu na jej toksyczność może być stosowana jedynie u chorych o dobrym stanie sprawności [1, 4, 6, 40].

Nowszymi i bardziej skutecznymi od chemioterapii metodami są terapie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapia, które pozwalają na zastosowanie u pacjentów z zaawansowanym NDRP bardziej zindywidualizowanego leczenia, poprawiające rokowanie odnośnie przeżycia całkowitego [4, 6].

Leczenie celowane/ukierunkowane molekularnie

Leczenie ukierunkowane molekularnie stosowane jest wyłącznie u pacjentów z określonymi zaburzeniami na poziomie molekularnym. U chorych ze zdiagnozowaną mutacją EGFR stosuje się inhibitory kinaz tyrozynowych EGFR (np. erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib), u chorych z rearanżacją ALK terapią celowaną są inhibitory kinazy ALK (np. alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib), z kolei u chorych z rearanżacją ROS1 stosuje się inhibitory ROS1 (np. kryzotynib) [1, 4]. Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy problemu decyzyjnego, ten rodzaj terapii nie będzie szczegółowo opisywany.

Immunoterapia

Immunoterapia jest metodą leczenia NDRP polegającą na aktywacji układu immunologicznego w celu zwiększenia lub modyfikacji mechanizmów obronnych przeciw rozwijającemu się nowotworowi. Immunoterapię można podzielić na bierną i czynną, a każda może mieć charakter:

- swoisty – polegający na podaniu czynników lub komórek efektorowych swoiście skierowanych przeciw danej komórce nowotworowej i pobudzaniu odporności na antygeny swoiste dla danego typu nowotworu,
- nieswoisty – polegający na podaniu czynników lub aktywowanych komórek efektorowych w celu nieswoistej aktywacji układu immunologicznego wywołującego działanie przeciwnowotworowe; zadaniem jest pobudzenie układu odpornościowego do walki z nowotworem [48, 49],

Najczęściej wykorzystywaną metodą immunoterapii jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenom nowotworowym. Do innych metod należy m.in. wykorzystanie leków o działaniu skierowanym na punkty kontrolne odpowiedzi immunologicznej, leków immunostymulujących, cytokin, monocytów, komórek LAK (ang. *lymphokine activated killers*) lub szczepionek, które są oparte na komórkach nowotworowych lub dendrytycznych [48, 49],

Zadaniem przeciwciał monoklonalnych jest identyfikacja komórek nowotworowych lub blokowanie receptorów na określonych komórkach. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych może nasilać odpowiedź immunologiczną pacjenta lub hamować rozwój nowotworu poprzez blokowanie czynników jego wzrostu. Przeciwciała monoklonalne mogą działać w mikrośrodkowisku nowotworu (np. przeciwciała skierowane przeciwko PD-1 lub PD-L1, tj. niwolumab opisany poniżej) lub w obrębie obwodowych narządów limfoidalnych (np. przeciwciała skierowane przeciwko CTLA-4, tj. ipilimumab opisany poniżej) [48, 49].

Przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko PD-1 lub PD-L1 stosowanymi w immunoterapii NDRP są m.in.: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab i durwalumab. Przeciwciała te poprzez wiązanie się z receptorami zaprogramowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T lub z ich ligandem (PD-L1), blokują interakcję receptorów z ligandami znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych, co powoduje aktywację układu immunologicznego pacjenta do walki z komórkami nowotworowymi [1, 4, 48].

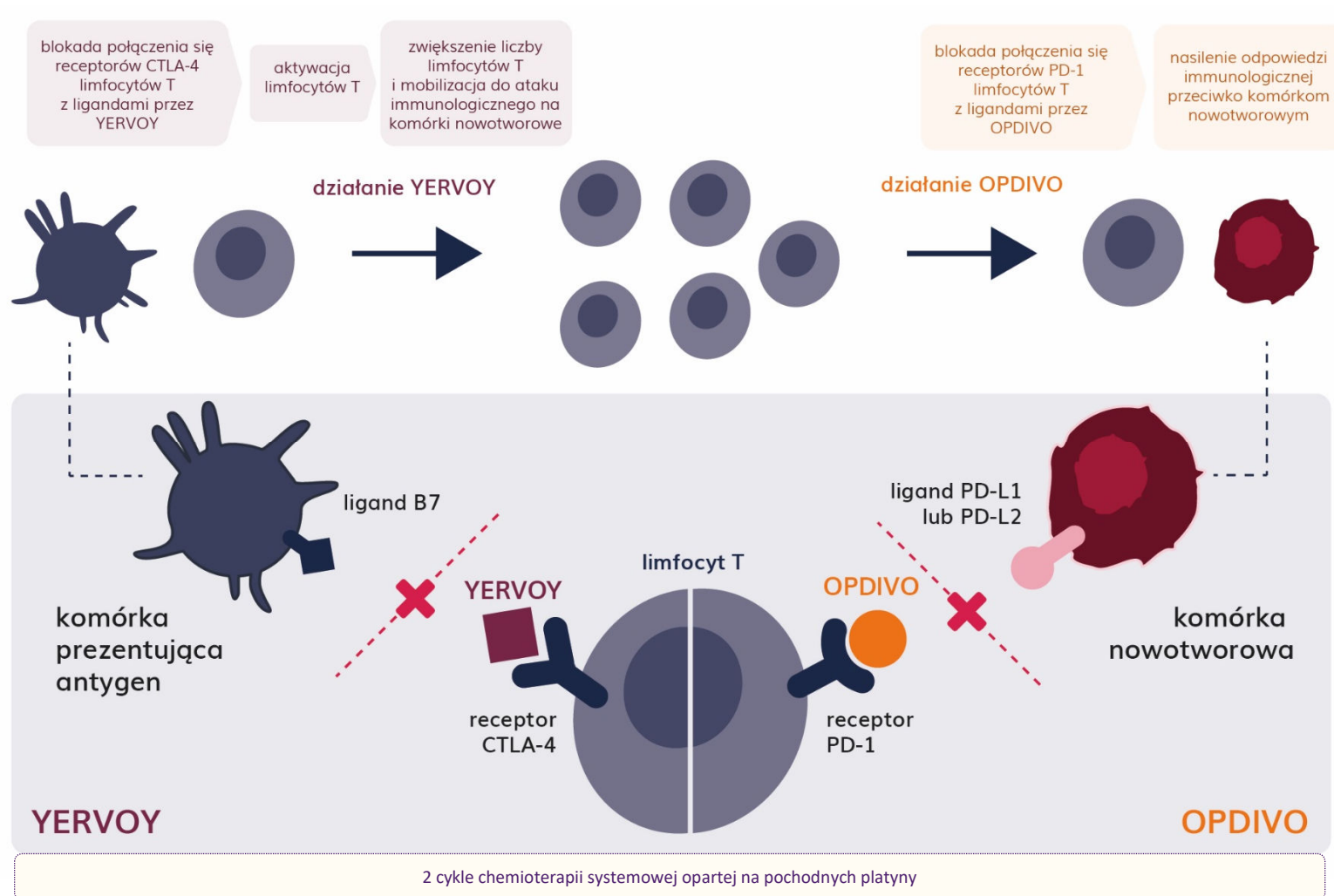
Niwolumab (Opdivo®) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 oraz PD-L2. Receptor PD-1, będąc ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T, uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Ligandy PD-L1 i PD-L2 obecne na komórkach prezentujących przeciwciała mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza. Po ich przyłączeniu do receptora PD-1 następuje zahamowanie proliferacji limfocytów T i wydzielania cytokin. **Niwolumab, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1, nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, tym samym zmniejszając wzrost guza** [12–14].

Ipilimumab (Yervoy®) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4). CTLA-4 jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. **Ipilimumab, będąc inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T oraz zwiększa liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, co z kolei mobilizuje limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym.** Blokada CTLA-4 przez ipilimumab może także zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, co skutkuje odpowiedzią immunologiczną przeciwko guzowi [8, 12, 13, 15].

Zgodnie z wynikami badania CheckMate-9LA terapia skojarzona składająca się z niwolumabu, ipilimumabu oraz 2 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu I linii przerzutowego lub nawrotowego NDRP jest skuteczniejsza odnośnie do PFS i odpowiedzi na leczenie w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii [8, 12, 13, 15].

Mechanizm działania niwolumabu oraz ipilimumabu przedstawiono poniżej (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Mechanizm działania immunoterapii: niwolumabu oraz ipilimumabu*



Źródło: opracowanie własne na podstawie [12, 13]

*Omawiana terapia, prócz niwolumabu i ipilimumabu, zawiera 2 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

2.9. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Ocena terapii stosowanych w leczeniu onkologicznym obejmuje ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również ocenę jakości życia pacjentów poddanych leczeniu.

W celu oceny skuteczności stosuje się punkty końcowe związane z przeżyciem pacjentów, progresją choroby oraz odpowiedzią na leczenie, tj:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny,
- odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) będący sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR),
- odsetek chorych z progresją (PD, ang. *progressive disease*) i stabilizacją choroby (SD, ang. *stable disease*),
- odsetek pacjentów, u których wystąpiła korzyść kliniczna, tj. całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub ustabilizowanie choroby (DCR, ang. *disease control rate*, CR + PR + SD),
- czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, ang. *time to response*) oraz czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*) mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby [50].

Obiektywną ocenę progresji oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworem płuca przeprowadza się w oparciu o kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST w wersji 1.1. (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). Zgodnie z kryteriami RECIST, oceniając odpowiedź na leczenie na podstawie wykonanego badania obrazowego, analizie należy poddać dwa rodzaje zmian: mierzalne oraz niemierzalne (Tabela 10, Tabela 11). Pierwszego pomiaru dokonuje się najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia i nie wcześniej niż 4 tyg. przed rozpoczęciem terapii, natomiast kolejne pomiary przeprowadzane są przeciętnie co 6–9 tyg. [50, 51].

Tabela 10.
Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych i niemierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1. [51]

Kategoria odpowiedzi	Ocena
Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych	
CR	ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
PR	zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

Kategoria odpowiedzi	Ocena
Ocena zmian niemierzalnych	
CR	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych ^a
Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a
PD	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*)
 a) Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.

Tabela 11.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [51]

Odpowiedź na leczenie			
Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Odpowiedź
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	nie-PD	nie	PR
SD	nie-PD	nie	SD
PD	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak	PD

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*)

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii analizowane są następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowaną terapią,
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku powodujące zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, upośledzenie czynności, inwalidztwo lub powstanie wady lub choroby wrodzonej [52, 53].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych wykorzystywane są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) w wersji 4.0, które umożliwiają stosowanie ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych oraz klasyfikację danego zdarzenia do odpowiedniej grupy w skali 1–5 w zależności od stopnia jego nasilenia [53].

W celu oceny jakości życia pacjentów wykorzystuje się kwestionariusz EQ-5D-3L, prezentujący ogólny stan zdrowia w ocenie chorego. Wynik kwestionariusza EQ-5D-3L przedstawia się za pomocą:

- wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analog scale*) – 100-mm skala, na której 0 oznacza najgorszą, a 100 najlepszą jakość życia;

- wskaźnika użyteczności UI (ang. *utility index*) – obejmującego ocenę mobilności, samoopieki, wykonywania codziennych czynności, bólu i dyskomfortu oraz lęku i depresji [54].

W celu oceny jakości życia pacjentów z rakiem płuca wykorzystuje się ponadto skalę LCSS (ang. *lung cancer symptom scale*), za pomocą której ocenia się obciążenie objawami związanymi z chorobą.

Wyniki skali LCSS przedstawiane są za pomocą 2 wskaźników:

- wskaźnika ASBI (ang. *average symptom burden index*) – obejmującego ocenę takich objawów, jak: utrata łaknienia, zmęczenie, kaszel, duszność, krwiotłucie i ból, które są oceniane przez pacjenta na 100-mm skali VAS (0 oznacza najlepszy, a 100 najgorszy wynik), a wynik ogólny jest średnią z punktacji przyznanych 6 ocenianym objawom;
- wskaźnika 3-IGI (ang. *3-item global index*) – obejmującego ocenę takich elementów, jak: objaw niepokoju, wpływ leczenia na poziom aktywności oraz jakość życia związana ze zdrowiem, które są oceniane przez pacjenta na 100-mm skali VAS (0 oznacza najlepszy, a 100 najgorszy wynik), a wynik ogólny jest sumą punktacji przyznanych 3 ocenianym elementom [54].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia nowo zdiagnozowanego NDRP w IV stadium zaawansowania zidentyfikowano 12 opracowań zawierających zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Ze względu na definicję populacji docelowej nie poszukiwano i nie opisano w niniejszym rozdziale wytycznych dotyczących pacjentów z obecnością zaburzeń molekularnych (np. mutacja EGFR czy rearanżacja ALK). Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach płuca i opłucnej oraz śródpiersia	2019	[1]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przerzutowym NDRP	2020	[55, 56]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w raku płuca	2019	[57]
	Ocena skuteczności stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitakselem u pacjentów z przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP	2019	[58]
	Ocena skuteczności stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na związkach platyny u nieleczonych uprzednio pacjentów z przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP	2019	[59]
	Ocena skuteczności stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem u nieleczonych uprzednio pacjentów z przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP	2019	[60]
	Ocena skuteczności stosowania pembrolizumabu u nieleczonych uprzednio pacjentów z PD-L1 pozytywnym przerzutowym NDRP	2018	[61]
	Ocena skuteczności stosowania pemetreksedu w I linii leczenia NDRP	2009	[62]
	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania	2017
American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania bez zaburzeń molekularnych	2020	[64]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2020	[65]
National Cancer Institute (NCI)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP	2020	[66]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z NDRP w IV stopniu zaawansowania zalecaną formą terapii jest chemioterapia (CTH) oraz immunoterapia. Wybór metody leczenia systemowego jest zależny od typu histologicznego NDRP (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) [1, 55, 57, 63–66].

W I linii leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania zaleca się stosowanie dwulekowych schematów CTH złożonych z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z poniżej wymienionych leków:

- etopozyd,
- winorelbina,
- gemcytabina,
- docetaksel,
- paklitaksel,
- pemetreksed (w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym) [1, 55, 62–66].

U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny zalecane jest zastosowanie jedno- lub dwulekowej CTH z użyciem wymienionych powyżej leków [1, 64].

Według wytycznych praktyki klinicznej CTH zalecana jest u pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz przeciwwskazaniami do immunoterapii. Preferowanym sposobem leczenia pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania w I linii jest terapia składająca się z dodanego do CTH przeciwciała monoklonalnego, czyli:

- pembrolizumabu [56, 57, 59, 60, 64–66],
- niwolumabu oraz ipilimumabu [56, 65],
- atezolizumabu¹ (w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym) [56, 64, 65],
- atezolizumabu i bewacyzumabu¹ (w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym) [56, 58, 64].

Natomiast dla pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek zalecaną formą leczenia jest immunoterapia z użyciem pembrolizumabu lub atezolizumabu w monoterapii¹ [1, 56, 61, 64, 66].

Jako mniej preferowaną, alternatywną formę terapii dla schematów z użyciem CTH w skojarzeniu z immunoterapią, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, wymienia się zastosowanie samego niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem¹ [56, 65].

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej aktualnie obowiązujących zasad leczenia NDRP w IV stadium zaawansowania u pacjentów z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego przedstawiono poniżej (Rysunek 6).

¹ Aczkolwiek wymieniany schemat terapeutyczny nie jest zarejestrowany przez EMA w tym wskazaniu.

Rysunek 6.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej I linii leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania

Chemioterapia*

- Cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z jednym z poniżej wymienionych leków:
 - etopozyd,
 - winorelbina,
 - gemcytabina,
 - docetaksel,
 - paklitaksel,
 - pemetreksed (NDRP niepłataskonabłonkowy)

Immunoterapia

- Pembrolizumab (gdy PD-L1 $\geq 50\%$; ESMO IA, NCCN preferowany kat. 1; PD-L1 $< 50\%$ NCCN kat. 2B)
- Atezolizumab (gdy PD-L1 $\geq 50\%$; ESMO IB, NCCN preferowany kat. 2A)**
- Niwolumab + ipilimumab (ESMO IA gdy PD-L1 $\geq 1\%$, ESMO IIA gdy PD-L1 $< 1\%$; NCCN kat. 2A)**

Chemioterapia + immunoterapia

- CTH + pembrolizumab (ESMO IA, NCCN preferowany kat. 1)
- **CTH + niwolumab + ipilimumab (ESMO IA, NCCN kat. 2A)**
- CTH + atezolizumab (gdy NDRP niepłataskonabłonkowy; ESMO IA, NCCN kat. 2A)**
- CTH + atezolizumab + bewacyzumab (gdy NDRP niepłataskonabłonkowy; ESMO IA, NCCN kat. 1)**

* Zgodnie z wytycznymi, sama CTH zalecana jest u pacjentów z przeciwwskazaniami do immunoterapii.

** Schemat terapeutyczny nie zarejestrowany przez EMA w tym wskazaniu

Poziom i siła rekomendacji wydanych przez ESMO i NCCN:

ESMO: kat. I – dowody z co najmniej 1 RCT o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanaliza z dobrze przeprowadzonych nieheterogenicznych RCT; kat. II – poziom dowodów: małe RCT lub duże RCT z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub między badaniami wykazano heterogeniczność; A – silne dowody skuteczności przy znaczących korzyściach klinicznych, silnie rekomendowana terapia; B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale przy ograniczonych korzyściach klinicznych, ogólnie rekomendowana terapia;

NCCN: kat. 1 – dowody wysokiego szczebla, istnieje jednolita zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa; kat. 2A – dowody niższego szczebla, istnieje jednolita zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa; kat. 2B – dowody niższego szczebla, istnieje zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa; opcja preferowana – interwencja o najwyższej skuteczności i bezpieczeństwie, oparta na najlepszych dowodach naukowych.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce leczenie zaawansowanego nowo zdiagnozowanego NDRP refundowane jest w ramach katalogu chemioterapii oraz programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Ze względu na definicję populacji docelowej w poniższych podrozdziałach nie opisywano szczegółowo opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z obecnością zaburzeń molekularnych. Lekami refundowanymi wśród takich chorych w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w leczeniu I linii NDRP są:

- w przypadku obecności mutacji EGFR: erlotynib, gefitynib, afatynib,
- w przypadku rearanżacji ALK: kryzotynib, alektynib, cerytynib,
- w przypadku rearanżacji ROS1: kryzotynib [7].

Program lekowy dla ICD-10: C34

Terapia NDRP jest możliwa w Polsce w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Lekiem refundowanym w ramach ww. programu w leczeniu I linii, tj. u chorych wcześniej nie poddanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, jest pembrolizumab [7].

Do głównych kryteriów włączenia do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab należą:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne NDRP o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym,
- potwierdzona obecność ekspresji PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych,
- wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK,
- zaawansowanie kliniczne w stopniu IV,
- wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie [7].

Spośród wszystkich opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej w ramach immunoterapii, refundowany jest tylko pembrolizumab stosowany w monoterapii w populacji pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych. Pozostałe leki wskazywane w wytycznych, a więc atezolizumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, a także CTH podawana w skojarzeniu z immunoterapią z użyciem pembrolizumabu, atezolizumabu, atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie są w Polsce refundowane [7].

Katalog chemioterapii dla ICD-10 C34

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, w ramach katalogu chemioterapii w Polsce finansowane są wszystkie leki zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej do stosowania w NDRP, a więc pochodne platyny (cisplatyna oraz karboplatyna) oraz leki III generacji (etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel oraz pemetreksed) [7].

Tabela 13.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [7, 67]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. Dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
	Cisplatinum Accord	Rp	B
Cyklofosfamid	Endoxan	Lz	B
Docetaksel	Docetaxel Accord	Rpz	B
	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord, Adr blastina PFS	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	B
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	Lz	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	B
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Irynotekan	Campto, Irinotecan Accord,	Lz	B
	Irinotecan Kabi	Rp	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
Lanreotyd	Somatuline Autogel	Rp	B
Metotreksat	Methotreksat-Ebewe	Rp	B
	Metotreksat Accord	Rpz.	B
Oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord	Lz	B
Pemetreksed^a	Pemetreksed SUN, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Sandoz	Rpz	B
Topotekan	Hycamtin	Rpz	B
	Topotecan medac, Topotecanum Accord	Lz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. Dost.	OD
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinore bine Accord, Vinorelbine Alvogen	Rp	B

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

a) Wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych.

4.2. Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu zaawansowanego NDRP w I linii leczenia u pacjentów bez obecności zaburzeń molekularnych, tj. mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

Poniżej omówiono wyniki przeszukania dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami CTH opartej na pochodnych platyny, a także pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z CTH (Tabela 14). Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji został przedstawiony w Aneksie (Aneks B).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami chemioterapii

Żadna z analizowanych agencji nie wydała rekomendacji dotyczącej finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami CTH opartej na pochodnych platyny w I linii leczenia zaawansowanego NDRP. Jednakże aktualnie trwa proces oceny zasadności finansowania tej terapii przez brytyjską agencję NICE (planowana data wydania rekomendacji 2 czerwca 2021 roku) oraz kanadyjską agencję CADTH (brak informacji o planowanej dacie wydania rekomendacji) [68, 69].

Pembrolizumab w monoterapii

Wszystkie analizowane agencje odniosły się pozytywnie do finansowania pembrolizumabu w I linii przerzutowego lub lokalnie zaawansowanego NDRP u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występuje u nich mutacja genu EGFR lub rearanżacja ALK [61, 70–79]. Ponadto agencja NICE rozpoczęła proces oceny zasadności finansowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$, jednak został on zawieszony [80].

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

Wszystkie agencje, z wyjątkiem HAS, wydały rekomendacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania.

Finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w połączeniu z pemetreksedem w I linii leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania pozytywnie oceniły

agencje: AOTMiT, NICE, SMC, CADTH i PBAC. Wszystkie rekomendacje ograniczają zastosowanie terapii do pacjentów bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK, u których występuje NDRP o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym. [59, 80–85].

Finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią składającą się z karboplatyny w połączeniu z paklitakselem w I linii leczenia przerzutowego NDRP pozytywnie oceniły agencje: AOTMiT, NICE, SMC oraz CADTH. Wszystkie rekomendacje ograniczają zastosowanie terapii do pacjentów bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK, u których występuje NDRP o typie histologicznym płaskonabłonkowym. Agencja SMC oprócz paklitakselu wskazuje możliwość zastosowania nab-paklitakselu. [60, 86–88].

Agencja AOTMiT nie rekomenduje finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 50\%$, co argumentowane jest dostępnością do leczenia pembrolizumabem w monoterapii w tej subpopulacji chorych. Z kolei agencja SMC wydała pozytywną rekomendację wyłącznie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 50\%$. Pozostałe agencje nie ograniczają rekomendacji w zależności od poziomu ekspresji PD-L1. Negatywną rekomendację dla pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH, argumentowaną niewystarczającą jakością dowodami potwierdzającymi korzyść ze stosowania terapii, wydała natomiast niemiecka agencja IQWiG [81, 82, 87, 89–93].

Tabela 14.

Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami CTH oraz finansowania pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z CTH w I linii leczenia NDRP

Terapia	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
NIWO + IPI + CTH	BR	W toku [68]	BR	BR	BR	W toku [69]	BR
PEMB	PR ^w [70] ^a	PR ^w [61] ^d	PR ^w [71] ^a	PR [72, 73] ^a	PR [74, 75] ^a	PR [76] ^a	PR [77–79] ^a
PEMB + CTH (CIS/KAR + PMX)	PR ^w [81] ^b	NR [81, 91] ^a	PR ^w [59] ^{c,d}	PR ^w [82] ^a	BR	NR [89, 90] ^{a,b}	PR [84, 85] ^c
PEMB + CTH (KAR + PAC)^f	PR ^w [86] ^b	NR [86] ^a	PR ^w [60] ^{c,e}	PR ^w [87] ^a	BR	NR [92, 93] ^{a,b}	PR [88] ^c

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek (szczegóły opisano w aneksie (Aneks B)); CIS – cisplatyna; CTH – chemioterapia; KAR – karboplatyna; NIWO + IPI + CTH – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny; PAC – paklitaksel; PEMB – pembrolizumab; PMX – pemetreksed

a) Subpopulacja z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

b) Subpopulacja z ekspresją PD-L1 $< 50\%$.

c) Brak ograniczeń co do ekspresji PD-L1.

d) Agencja NICE wydała warunkową rekomendację dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ proces wydania rekomendacji został zawieszony [80].

e) Agencja NICE wydała pozytywną rekomendację z warunkiem finansowym, a ponadto proces oceny zasadności finansowania w ramach Cancer Drugs Fund jest w toku [94].

f) Agencje SMC oraz IQWiG prócz paklitakselu wskazują nab-paklitaksel.

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Badania obserwacyjne

Celem analizy było określenie rodzaju schematów CTH wykorzystywanych w terapii pacjentów z zaawansowanym NDRP w I linii leczenia oraz analiza częstości ich stosowania.

W toku prac odnaleziono 4 publikacje przedstawiające rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów CTH w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP:

- badanie FRAME obejmujące dane z 11 krajów europejskich, w tym Polski [95],
- badanie REASON obejmujące dane z Niemiec [96],
- badanie LENS obejmujące dane z 7 krajów europejskich [97],
- publikację Wang 2018 obejmującą dane z Wielkiej Brytanii [98].

Szczegółowe wyniki odnalezionych badań przedstawiono w Aneksie (Aneks C). Pacjenci z zaawansowanym NDRP w I linii leczenia otrzymują różne schematy CTH, najczęściej dwuskładnikową CTH opartą na pochodnej platyny w skojarzeniu z lekiem III generacji. Wśród polskich pacjentów najczęściej stosowanym schematem była terapia oparta o związki platyny w skojarzeniu z winorelbiną (badanie FRAME). Należy jednak zaznaczyć, że badanie FRAME obejmuje dane dotyczące leczenia chorych w latach 2009–2011, a po jego przeprowadzeniu zmieniła się forma dostępu do pemetreksedu w Polsce – z programu lekowego do łatwiej dostępnego katalogu C. Dane europejskie pokazują, że pacjenci w ramach I linii leczenia najczęściej otrzymują CTH składającą się z pochodnej platyny i pemetreksedu (terapia stosowana w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP). Schematy z użyciem pochodnej platyny w skojarzeniu z winorelbiną, gemcytabiną lub taksanami tj. paklitakselem lub docetakselem stosowane są natomiast ze zbliżoną częstością.

5.2. Program lekowy

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące aktualnej liczby osób z NDRP bez obecności zaburzeń molekularnych leczonych w ramach programu lekowego B.6.

Program lekowy B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” obejmuje stosowanie pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów nie poddanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP niezależnie od typu histologicznego (płasko- i niepłaskonabłonkowy), w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK [7].

Finansowanie leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.6 rozpoczęto w maju 2018 roku. Według danych NFZ terapię pembrolizumabem w ramach programu lekowego w 2019 roku otrzymało 627 pacjentów, natomiast w I półroczu 2020 roku – 610 pacjentów [99, 100].

Tabela 15.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) [99, 100]

Substancja czynna	Liczba pacjentów leczonych w 2019 roku	Liczba pacjentów leczonych w 2020 roku (I półrocze)
Pembrolizumab	627	610

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6. Wstępna analiza kliniczna

6.1. Skuteczność chemioterapii

W badaniu rejestracyjnym dla analizowanej interwencji CheckMate-9LA, u pacjentów w ramach leczenia CTH stosowano:

- karboplatynę lub cisplatynę w skojarzeniu z pemetreksedem (u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP) lub
- karboplatynę w skojarzeniu z paklitakselem (u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP) [8].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, jak i aktualną praktyką kliniczną w Polsce, poza wymienionymi wyżej schematami stosowane są także inne schematy CTH, obejmujące terapie złożone z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z etopozydem, winorelbina, gemcytabiną lub docetakselem.

Celem wstępnej analizy klinicznej było zatem porównanie skuteczności poszczególnych schematów CTH stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego NDRP.

W toku prac zidentyfikowano 4 publikacje oceniające schematy CTH stosowane w I linii leczenia zaawansowanego NDRP:

1. Hess 2018 – metaanaliza sieciowa poprzedzona przeglądem systematycznym obejmująca wyniki 12 badań, porównująca skuteczność dwulekowych schematów CTH składających się z pochodnej platyny i leku III generacji,
2. Pilkington 2015 – metaanaliza sieciowa poprzedzona przeglądem systematycznym obejmująca wyniki 23 badań, porównująca skuteczność dwulekowych schematów CTH składających się z pochodnej platyny i leku III generacji,
3. Li 2012 – metaanaliza poprzedzona przeglądem systematycznym obejmująca wyniki 4 badań, oceniająca skuteczność dwulekowej CTH zawierającej związku platyny w skojarzeniu z pemetreksedem w porównaniu z CTH opartą na związkach platyny w skojarzeniu z gemcytabiną lub docetakselem,
4. Lu 2016 – metaanaliza obejmująca wyniki 3 badań, oceniająca skuteczność dwulekowej CTH złożonej z pochodnej platyny w skojarzeniu z pemetreksedem w porównaniu ze schematami CTH złożonymi z cisplatyny i gemcytabiny oraz karboplatyny i docetakselu w terapii pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP [102–105].

Na podstawie wyników wstępnej analizy klinicznej (Aneks D.1) w zakresie skuteczności poszczególnych schematów dwulekowej CTH stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego NDRP można wnioskować, że oceniane schematy cechują się zasadniczo zbliżoną skutecznością, z wyjątkiem schematów z pemetreksedem, które wydają się być preferowaną opcją wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym podtypem NDRP.

W subpopulacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP schemat z użyciem pemetreksedu w porównaniu ze schematami z użyciem gemcytabiny lub docetakselu w sposób istotny statystycznie wydłużał przeżycie bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3–4. stopnia. Zastosowanie schematu CTH złożonego z pochodnej platyny i pemetreksedu w sposób istotny statystycznie wydłużało także przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu ze schematami zawierającymi gemcytabinę lub docetaksel. Z kolei w subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP pomiędzy analizowanymi schematami dwulekowej CTH nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

6.2. Porównanie pośrednie z monoterapią pembrolizumabem

Celem wstępnej analizy klinicznej było porównanie skuteczności niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii (NIWO + IPI + CTH) z monoterapią pembrolizumabem (PEMB). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących obie opcje terapeutyczne, analizę przeprowadzono w formie porównania pośredniego metodą Büchera. Podstawę analiz stanowiły wyniki 1 badania RCT (CheckMate-9LA) porównującego NIWO + IPI + CTH z CTH oraz 2 RCT porównujące PEMB z CTH (KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042, Aneks D.2). W wyniku przeprowadzanego porównania pośredniego metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIWO + IPI + CTH i PEMB odnośnie do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie (Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 17.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB w terapii NDRP

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR [95%CI]		
		NIWO + IPI + CTH vs PEMB	NIWO + IPI + CTH vs CTH	PEMB vs CTH
Ekspresja PD-L1: PD-L1 ≥50% z badania dla NIWO + IPI + CTH vs PD-L1 ≥50% z badań dla PEMB				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-024	9,7 vs 11,2	0,64 [0,41; 1,02]	0,60 [0,41; 0,89]	1,07 [0,59; 1,94]
	13,2 vs 11,2	0,66 [0,44; 0,99]	0,60 [0,41; 0,89]	1,10 [0,63; 1,94]
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-042	9,7 vs 12,8	0,64 [0,41; 1,02]	0,69 [0,56; 0,85]	0,93 [0,56; 1,53]
	13,2 vs 14,0	0,66 [0,44; 0,99]	0,70 [0,58; 0,86]	0,94 [0,60; 1,48]
Ekspresja PD-L1: PD-L1 ogółem# z badania dla NIWO + IPI + CTH vs PD-L1 ≥50% z badań dla PEMB				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-024	9,7 vs 11,2	0,69 [0,55; 0,87]	0,60 [0,41; 0,89]	1,15 [0,73; 1,80]
	13,2 vs 11,2	0,66 [0,55; 0,80]	0,60 [0,41; 0,89]	1,10 [0,72; 1,69]
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-042	9,7 vs 12,8	0,69 [0,55; 0,87]	0,69 [0,56; 0,85]	1,00 [0,73; 1,36]
	13,2 vs 14,0	0,66 [0,55; 0,80]	0,70 [0,58; 0,86]	0,94 [0,72; 1,24]

W badaniu CheckMate-9LA stratyfikację w ramach randomizacji przeprowadzono dla PD-L1 <1% i ≥1%, stąd porównanie pośrednie przeprowadzono na populacji ITT (niezależnie od obecności i poziomu ekspresji PD-L1) oraz w podgrupie pacjentów z PD-L1 ≥50%.

Tabela 18.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB w terapii NDRP

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR [95%CI]		
		NIWO + IPI + CTH vs PEMB	PEMB vs CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB
Ekspresja PD-L1: PD-L1 ≥50% z badania dla NIWO + IPI + CTH vs PD-L1 ≥50% z badań dla PEMB				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-024	9,7 vs 11,2	0,59 [0,40; 0,86]	0,50 [0,37; 0,68]	1,18 [0,72; 1,92]
	13,2 vs 11,2	0,61 [0,42; 0,89]	0,50 [0,37; 0,68]	1,22 [0,75; 1,98]
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-042	9,7 vs 12,8	0,59 [0,40; 0,86]	0,81 [0,67; 0,99]	0,73 [0,47; 1,12]
	13,2 vs 14,0	0,61 [0,42; 0,89]	0,83 [0,69; 1,00] ^a	0,73 [0,48; 1,12]
Ekspresja PD-L1: PD-L1 ogółem[#] z badania dla NIWO + IPI + CTH vs PD-L1 ≥50% z badań dla PEMB				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-024	9,7 vs 11,2	0,70 [0,57; 0,86]	0,50 [0,37; 0,68]	1,40 [0,97; 2,02]
	13,2 vs 11,2	0,68 [0,57; 0,82]	0,50 [0,37; 0,68]	1,36 [0,95; 1,94]
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-042	9,7 vs 12,8	0,70 [0,57; 0,86]	0,81 [0,67; 0,99]	0,86 [0,65; 1,15]
	13,2 vs 14,0	0,68 [0,57; 0,82]	0,83 [0,69; 1,00] ^a	0,82 [0,63; 1,06]

a) Wartość raportowana w publikacji do badania z przybliżeniem do dwóch miejsc po przecinku.

W badaniu CheckMate-9LA stratyfikację w ramach randomizacji przeprowadzono dla PD-L1 <1% i ≥1%, stąd porównanie pośrednie przeprowadzono na populacji ITT (niezależnie od obecności i poziomu ekspresji PD-L1) oraz w podgrupie pacjentów z PD-L1 ≥50%.

Tabela 19.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB w terapii NDRP

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
		NIWO + IPI + CTH vs PEMB	PEMB vs CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB
Ekspresja PD-L1: PD-L1 ≥50% z badania dla NIWO + IPI + CTH vs PD-L1 ≥50% z badań dla PEMB				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-024	9,7 vs 11,2	1,57 [1,08; 2,29]	1,61 [1,18; 2,20]	0,98 [0,60; 1,59]
	13,2 vs 11,2	1,63 [1,12; 2,37]	1,61 [1,18; 2,20]	1,01 [0,62; 1,65]
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-042	9,7 vs 12,8	1,57 [1,08; 2,29]	1,23 [0,99; 1,53]	1,28 [0,83; 1,97]
	13,2 vs 14,0	1,63 [1,12; 2,37]	1,22 [0,98; 1,52]	1,34 [0,87; 2,06]
Ekspresja PD-L1: PD-L1 ogółem[#] z badania dla NIWO + IPI + CTH vs PD-L1 ≥50% z badań dla PEMB				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-024	9,7 vs 11,2	1,50 [1,20; 1,87]	1,61 [1,18; 2,20]	0,93 [0,64; 1,37]
	13,2 vs 11,2	1,54 [1,23; 1,92]	1,61 [1,18; 2,20]	0,96 [0,65; 1,40]
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-042	9,7 vs 12,8	1,50 [1,20; 1,87]	1,23 [0,99; 1,53]	0,86 [0,65; 1,15]
	13,2 vs 14,0	1,54 [1,23; 1,92]	1,22 [0,98; 1,52]	1,26 [0,92; 1,73]

W badaniu CheckMate-9LA stratyfikację w ramach randomizacji przeprowadzono dla PD-L1 <1% i ≥1%, stąd porównanie pośrednie przeprowadzono na populacji ITT (niezależnie od obecności i poziomu ekspresji PD-L1) oraz w podgrupie pacjentów z PD-L1 ≥50%.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

- **Dorośli pacjenci z:**
 - **przerzutowym (IV stadium zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, oraz**
 - **brakiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego, oraz**
 - **brakiem mutacji w genie EGFR kwalifikujących do leczenia inhibitorami EGFR i brakiem translokacji w genie ALK kwalifikujących do leczenia inhibitorami ALK.**

Populacja docelowa analiz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym ujętym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo [14]. Populację docelową analiz stanowią pacjenci ze źle rokującym, przerzutowym rakiem płuca o typie niedrobnokomórkowym, bez obecności mutacji i rearanżacji genetycznych, których brak uniemożliwia chorym wejście na ścieżkę refundowanego w Polsce leczenia celowanego. Większość chorych stanowiących populację docelową, zwłaszcza podgrupa pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek ma dostęp jedynie do mało skutecznego leczenia chemioterapeutycznego.

7.2. Interwencja

- **Niwolumab dodany do ipilimumabu i dwóch cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny.**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo w obszarze wskazania rejestracyjnego nie definiuje składu chemioterapii opartej o pochodną platyny [14]. W badaniu rejestracyjnym CheckMate-9LA w ramach chemioterapii stosowano:

- u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP karboplatinę lub cisplatinę w skojarzeniu z pemetreksedem,
- u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP karboplatinę w skojarzeniu z paklitakselem [8].

Leki stosowane w ramach badania są refundowane w Polsce i stanowią aktualną praktykę kliniczną.

Dawkowanie Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni [14].

Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby [14].

7.3. Komparator

- **Chemioterapia standardowa złożona z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i leku III generacji (pemetreksed / paklitaksel / winorelbina / gemcytabina / docetaksel / etopozyd).**

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z NDRP w IV stopniu zaawansowania zalecanymi formami terapii są chemioterapia (CTH), immunoterapia i leczenie celowane. Wybór metody leczenia systemowego jest zależny od typu histologicznego NDRP (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) oraz innych cech, jak obecność lub brak mutacji i rearanżacji genetycznych (EGFR, ALK, ROS1) czy obecność ekspresji PD-L1.

Aktualnie w Polsce refundacją są objęte schematy CTH zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, obejmujące terapie złożone z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków (etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed – ten ostatni wyłącznie w niepłaskonabłonkowym NDRP). Ww. schematy chemioterapii są powszechnie stosowane w populacji docelowej analizy (Rozdz. 5.3) i stanowią komparator dla wnioskowanej interwencji.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zalecaną formą leczenia pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek jest immunoterapia. Ten rodzaj leczenia jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Lekiem refundowanym w ramach programu w leczeniu I linii, tj. u chorych wcześniej nie poddanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, jest pembrolizumab w monoterapii [7]. Jednakże trzeba dodać, że lek ten jest refundowany w zawężonej populacji chorych, u których obecna jest ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek, zatem nie jest on dostępny dla całej populacji docelowej analiz (szacuje się, że spośród chorych z NDRP niecałe 30% pacjentów cechuje się obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek [106]).

Wnioskowana interwencja (niwolumab + ipilimumab + CTH) wykazuje wprawdzie skuteczność wobec szerokiego spektrum pacjentów tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, a co więcej jej skuteczność nie różni się od monoterapii pembrolizumabem (Rozdz. 6.2), aczkolwiek z uwagi na bardziej skomplikowany schemat terapeutyczny nie będzie stanowić atrakcyjnej alternatywy dla monoterapii pembrolizumabem. Dlatego zarówno w świetle dostępnych dowodów naukowych,

Wnioskowana interwencja

znajdzie natomiast zastosowanie wśród chorych z:

- niepotwierdzonym wynikiem testu PD-L1 (jak wynika z analizy badania klinicznego CheckMate-9LA, może to dotyczyć nawet 6-7% pacjentów, gdyż zdarzają się sytuacje, w których z powodu np. jakości pobranego materiału nie jest możliwe określenie obecności i poziomu ekspresji PD-L1 [8]),
- z niską ekspresją PD-L1 lub bez ekspresji PD-L1,
- a także wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia pembrolizumabem, a zatem w populacjach aktualnie leczonych z wykorzystaniem CTH.

W związku z powyższym monoterapia pembrolizumabem nie stanowi komparatora dla omawianej interwencji.

Lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w leczeniu I linii NDRP są także terapie ukierunkowane molekularnie:

- w przypadku obecności mutacji EGFR: erlotynib, gefitynib, afatynib,
- w przypadku rearanżacji ALK: kryzotynib, alektynib, cerytynib,
- w przypadku rearanżacji ROS1: kryzotynib [7].

Populację docelową analiz stanowią chorzy, u których nie są obecne mutacje EGFR oraz rearanżacje ALK. Z kolei populacja pacjentów z ROS1 stanowi bardzo małą grupę chorych (rearanżacja ROS1 występuje w około 1 do 2% przypadków raka płuca), a ponadto lekiem pierwszego wyboru wśród tych pacjentów jest terapia celowana obejmująca kryzotynib. W związku z powyższym leki ukierunkowane molekularnie, stosowane w przypadku ww. zaburzeń cyto-genetycznych nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji.

7.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Progresja choroby.
- Odpowiedź na leczenie.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

7.5. Metodyka badań

- Badania kliniczne z randomizacją.
- Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej).
- Przeglądy systematyczne.

8. Charakterystyka interwencji i komparatora

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystykę niwolumabu oraz ipilimumabu, a także chemioterapeutyków z ograniczeniem do charakterystyk produktów leczniczych refundowanych w Polsce. Pozostałe preparaty dla poszczególnych rodzajów chemioterapii, dostępne, ale nierefundowane w Polsce zostały ujęte w podrozdziałach „Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce”, a ich szczegółowe charakterystyki nie zostały ujęte w niniejszej analizie problemu decyzyjnego.

8.1. Niwolumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC17) [14].

Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 [14].

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) [14].

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu:

- jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu [14].

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg [14].

Wskazania do stosowania

Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK [14].

Opdivo® w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [14].

Opdivo® w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji [14].

Opdivo® w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych [14].

Opdivo® w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych [14].

Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem [14].

Opdivo® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną [14].

Opdivo® w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych [14].

Opdivo® w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny [14].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów [14].

Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli

chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni [14].

Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby [14].

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia [14].

W czasie podawania produktu Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie skojarzone albo podawanie Opdivo® w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta [14].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [14].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (Tabela 20) [14].

Tabela 20.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią [14]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, nudności, biegunka, wymioty, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, neutropenia, zwiększona aktywność fosfatazy a kalicyjnej, zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność amylazy, zwiększona aktywność lipazy, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	zapalenie spojówek, zapalenie płuc, zakażenia dróg oddechowych, gorączka neutropeniczna, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, suche oko, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, łysienie, sucha skóra, rumień, pokrzywka, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, zapalenie stawów, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek), gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej, zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 19 czerwca 2015 roku [14]. W dniu 5 listopada 2020 roku lek uzyskał rejestrację w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu I linii NDRP z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK [108].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”,
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”,
- B.100 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem niwolumabu w Polsce jest Opdivo®, którego wytwórcą jest Bristol-Myers Squibb, S.R.L., Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics (podmiot odpowiedzialny Bristol-Myers Squibb, Pharma EEIG) [67].

8.2. Ipilimumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC11) [15].

Mechanizm działania

Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych [15].

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) [15].

Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu:

- jedna fiolka 10 ml zawiera 50 mg ipilimumabu,
- jedna fiolka 40 ml zawiera 200 mg ipilimumabu [15].

Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub bladożółty płyn, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząsteczki, o pH 7,0 i osmolarności 260-300 mOsm/kg.

Wskazania do stosowania

Yervoy® w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej [15].

Yervoy® w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [15].

Yervoy® w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem [15].

Yervoy® w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK [15].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpocząć i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów [15].

Yervoy® w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią

Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie [15].

Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby [15].

Przed rozpoczęciem podawania oraz przed podaniem każdej dawki produktu Yervoy® należy wykonywać badania czynności wątroby i tarczycy. Ponadto, podczas leczenia produktem Yervoy®

należy oceniać podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym występowanie biegunki lub zapalenia jelita grubego [15].

Leczenie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego może wymagać wstrzymania dawki lub zaprzestania leczenia produktem Yervoy® i włączenia ogólnego podawania dużych dawek kortykosteroidów [15].

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu leczniczego. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia [15].

W czasie podawania produktu Yervoy® w skojarzeniu z niwolumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie skojarzone albo podawanie niwolumabu w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta [15].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [15].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią (Tabela 21) [15].

Tabela 21.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią [15]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, nudności, biegunka, wymioty, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, neutropenia, zwiększona aktywność fosfatazy a kalicznej, zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność amylazy, zwiększona aktywność lipazy, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	zapalenie spojówek, zapalenie płuc, zakażenia dróg oddechowych, gorączka neutropeniczna, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, suche oko, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, łysienie, sucha skóra, rumień, pokrzywka, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, zapalenie stawów, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek), gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej, zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Yervoy® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 13 lipca 2011 roku [15]. W dniu 5 listopada 2020 roku lek uzyskał rejestrację w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu I linii

NDRP z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK [109].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, ipilimumab (produkt leczniczy Yervoy®) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem ipilimumabu w Polsce jest Yervoy®, którego wytwórcą jest Bristol-Myers Squibb, S.R.L., Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics (podmiot odpowiedzialny Bristol-Myers Squibb, Pharma EEIG) [67].

8.3. Cisplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny (kod ATC: L01XA01) [110–112].

Mechanizm działania

Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzyłańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA [110–112].

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzna fazowo dla cyklu komórkowego [110–112].

Postać farmaceutyczna

Produkt Cisplatin-Ebewe: przejrzysty, bezbarwny roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 1 ml zawiera 1 mg cisplatyny: 1 fiolka z 10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu. Produkt Cisplatin-Ebewe,

0,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 1 ml zawiera 0,5 mg cisplatyny: 1 fiolka z 20 ml 50 ml lub 100 ml koncentratu [111, 112].

Produkt Cisplatinum Accord: przezroczysty, bezbarwny do bledożółtego roztwór, w fiolce z oranżowego szkła (typu I), zasadniczo wolny od cząstek stałych – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Cisplatinum Accord 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny: 1 fiolka z 10 ml, 25ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu [110].

Wskazania do stosowania

Cisplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (leczenie paliatywne),
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca,
- w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią w leczeniu raka szyjki macicy [110–112].

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej [110–112].

Dawkowanie i sposób podawania

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik CTH skojarzonej [110–112].

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni,
- 15 do 20 mg/m²/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni [110–112].

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni [110–112].

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć [110–112].

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin [110–112].

Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne, aby

utrzymać właściwą diurezę podczas podawania cisplatyny i po jego zakończeniu. W tym celu należy podać we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:

- chlorek sodu 0,9%;
- mieszanina chlorku sodu 0,9% i roztworu glukozy 5% (1:1) [110–112].

Nawodnienie przed rozpoczęciem podawania cisplatyny:

- wlew dożylny 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr [110–112].

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny:

- wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin [110–112].

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Diurezę wymuszoną można osiągnąć podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu [110–112].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- istniejące zaburzenie czynności nerek,
- zaburzenia słuchu,
- laktacja,
- jednoczesne stosowanie szczepienia przeciw żółtej febrze,
- jednoczesne przyjmowanie fenytoiny (stosowanej profilaktycznie) [110–112].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny (Tabela 22) [110–112].

Tabela 22.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [110–112]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
niewydolność szpiku kostnego / zahamowanie czynności szpiku kostnego, małopłytkowość / trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, hiponatremia, gorączka	posocznica, zaburzenia rytmu serca (bradykardia, tachykardia, inne zmiany w EKG np. zmiany w odcinku ST, objawy niedokrwienia), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe 0,5 mg/ml otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 11 sierpnia 1994 roku [112].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin-Ebewe oraz Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.11 [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 23.
Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Cisplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Cisplatinum Accord	Astron Healthcare Limited	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

8.4. Karboplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02 [113–116].

Mechanizm działania

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA, wykazano podobieństwo mechanizmów działania. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA” [113–116].

Postać farmaceutyczna

Produkt Carbomedac: przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 ml zawiera 10 mg karboplatyny: 1 fiołka z 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml lub 100 ml koncentratu [113].

Produkt Carboplatin Accord: przezroczysty, bezbarwny do lekko jasnożółtego roztwór, wolny od cząstek stałych – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 ml zawiera 10 mg karboplatyny: 1 fiolka z 5 ml, 15 ml, 45 ml lub 60 ml koncentratu [114].

Produkt Carboplatin Pfizer: przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór do wstrzykiwań; 1 ml zawiera 10 mg karboplatyny: 1 fiolka z 5 ml, 15 ml lub 45 ml roztworu [115].

Produkt Carboplatin-Ebewe: przezroczysty, bezbarwny bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 ml zawiera 10 mg karboplatyny: 1 fiolka z 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml lub 100 ml koncentratu [116].

Wskazania do stosowania

Karboplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne),
- drobnokomórkowego raka płuca [113–116].

Dawkowanie i sposób podawania

Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi [113–116].

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m² pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25% [113–116].

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatyną [113–116].

Do przygotowania lub podawania karboplatyny nie należy używać igieł oraz zestawów do wlewów dożylnych zawierających części z aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z karboplatyną. Aluminium reaguje z karboplatyną powodując strącanie osadu i (lub) utratę mocy produktu [113–116].

Należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących niebezpiecznych substancji podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny. Produkt może być przygotowany do podania jedynie przez przeszkolony personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę ochronną i strój ochronny [113–116].

Karboplatynę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do krótkotrwałego wlewu dożylnego o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml [113–116].

Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego [113–116].

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi [113–116].

Przeciwwskazania

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz inne związki zawierające platynę,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.),
- pacjentów z ciężką mielosupresją / zahamowaniem czynności szpiku,
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u pacjentów z krwawiącymi guzami,
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentów z zaburzeniami słuchu [113–116].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny (Tabela 24) [113–116].

Tabela 24.
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [113–116]

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

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 27 października 1999 roku [116].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer oraz Carboplatin-Ebewe) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6 [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 25.
Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Carbomedac	medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH	medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH
Carboplatin Accord	Accord Healthcare Limited Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Carboplatin Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc. Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Carboplatin Pfizer	Pfizer Service Company BVBA	Pfizer Europe MA EEIG
Carboplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

8.5. Pemetreksed

Grupa farmakoterapeutyczna

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

Mechanizm działania

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

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

Postać farmaceutyczna

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

Każda fiolka zawiera 100, 500 lub 1000 mg pemetreksedu w postaci pemetreksedu disodowego siedmiowodnego. Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu [117–120].

Wskazania do stosowania

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

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

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

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

Dawkowanie i sposób podawania

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

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny [117–120].

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia [117–120].

Premedykacja

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

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni

poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzykiwania witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podawania pemetreksedu [117–120].

Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) ≥ 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ raza górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 3 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT nie większe niż 5-krotne wartości uznane za prawidłowe [117–120].

Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach poniżej (Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28), które odnoszą się zarówno do stosowania pemetreksedu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną [117–120].

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥ 3 . stopnia inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie pemetreksedu aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi przedstawionymi poniżej (Tabela 27) [117–120].

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę pemetreksedu i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi przedstawionymi poniżej (Tabela 28). W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać [117–120].

Leczenie pemetreksedem należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie

należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4. [117–120].

Tabela 26.
Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi [117–120]

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

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

Tabela 27.
Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi, bez objawów toksyczności neurologicznej [117–120]

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

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

Tabela 28.
Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna [117–120]

Nasilenie wg CTC ^a	Dawkowanie pemetreksedu [mg/m ²]	Dawkowanie cisplatyny [mg/m ²]
0–1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

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

Przeciwwskazania

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

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii (Tabela 29) oraz w skojarzeniu z cisplatiną (Tabela 30) [117–120].

Tabela 29.

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

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

Tabela 30.

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

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

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Pemetrexed Fresenius Kabi otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 22 lipca 2016 roku [118].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, pemetrexed (produkt leczniczy Pemetrexed SUN, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Fresenius Kabi oraz Pemetrexed Sandoz) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.49 [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 31.

Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Alimta	Lilly France S.A.S.	Eli Lilly Nederland B.V.
Armisarte	Actavis Italy S.p.A. S.C. Sindan-Pharma S.R.L. Pliva Croatia Ltd.	Actavis Group PTC ehf.
Ciambra	Oncotec Pharma Produktion GmbH	Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Pemetrexed Accord	Accord Healthcare Limited Wessling Hungary Kornyezetvedelmi	Accord Healthcare S.L.U.
Pemetrexed Adamed	Synthon Hispania S.L. Synthon B.V. Synthon s.r.o. Adamed Sp. z o.o.	Adamed Pharma S.A.

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Pemetrexed Alvogen	Synthon Hispania S.L. Synthon s.r.o.	Alvogen IPCo S.a.r.l.
Pemetrexed Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pemetrexed Hospira	Hospira UK Limited	Pfizer Europe MA EEIG
Pemetrexed Krka	Krka, d.d., Novo mesto	Krka, d.d., Novo mesto
Pemetrexed Lilly	Lilly France	Eli Lilly Nederland B.V.
Pemetrexed medac	Synthon Hispania S.L. Synthon s.r.o. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Pemetrexed Pfizer	Hospira UK Limited Pfizer Service Company BVBA	Pfizer Europe MA EEIG
Pemetrexed Sandoz	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Lek Pharmaceuticals d.d.	Sandoz GmbH
Pemetreksed SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Pemetrexed Zentiva	Synthon Hispania S.L. Synthon B.V. Synthon, s.r.o.	Zentiva, k.s.

8.6. Paklitaksel

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, taksany (kod ATC: L01CD01) [121–123].

Mechanizm działania

Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Ponadto paklitaksel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy [121–123].

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór przezroczysty, bezbarwny lub o nieznacznie żółtym zabarwieniu, bez widocznych stałych cząstek [121–123].

Fiolka o pojemności 5, 16,7, 25, 50 lub 100 ml. Każdy ml koncentratu zawiera 6 mg paklitakselu [121–123].

Wskazania do stosowania

Rak jajnika

W chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii [121–123].

W chemioterapii drugiego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami w przypadkach, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne [121–123].

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym, paklitaksel jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem. Należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego jako alternatywę do przedłużonego podawania leczenia skojarzonego antracykliną i cyklofosfamidem [121–123].

Paklitaksel jest wskazany do stosowania jako leczenie wstępne raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentek, u których można zastosować leczenie antracyklinami, jak w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie [121–123].

Paklitaksel jest wskazany w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u pacjentek, które nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia [121–123].

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii [121–123].

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Paklitaksel wskazany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposiego (MK) w przebiegu AIDS, u których uprzednie leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne [121–123].

Dawkowanie i sposób podawania

Paklitaxel powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych. Przed podaniem paklitakselu, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H2 [121–123].

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² pc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, a następnie dawka 80 mg/m² pc. cisplatyny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia [121–123].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i karmienie piersią,
- liczba neutrofilii <1,5x10⁹/l przed leczeniem,
- liczba granulocytów obojętnochłonnych <1,5x10⁹/l w momencie rozpoczęcia terapii (<1x10⁹/l u pacjentów z mięsakiem Kaposiego),
- u pacjentów z mięsakiem Kaposiego, jeśli jednocześnie występują u nich poważne i niepoddające się leczeniu zakażenia [121–123].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu (Tabela 32) [121–123].

Tabela 32.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu [121–123]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia (głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry i wysypka), neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów i mięśni	bradykardia, przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry, reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynacznienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry), znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy zasadowej

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Paclitaxel-Ebewe otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 stycznia 2007 roku [122].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, paklitaksel (produkt leczniczy Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe oraz Paclitaxelum Accord) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.47 [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 33.
Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Abraxane	Celgene Distribution B.V.	Celgene Europe B.V.
Apealea	Oasmia Pharmaceutical AB	Oasmia Pharmaceutical AB
Paclimedac	Oncotec Pharma Produktion GmbH AqVida GmbH medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH	medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH
Paclitaxel Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Fresenius Kabi Oncology Plc.	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Paclitaxel-Ebewe	Ebewe Arzneimittel Ges.m.b.H.	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Paclitaxelum Accord	Accord Healthcare Limited Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Pazenir	Merckle GmbH Pharmachemie B.V. Teva Pharma B.V. Teva Nederland B.V.	ratiopharm GmbH

8.7. Docetaksel

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany (kod ATC: L01CD02) [124, 125].

Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy [124, 125].

Postać farmaceutyczna

Produkt Docetaxel Accord: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty roztwór o barwie jasnożółtej do brązowożółtej. Dostępny w fiolce po 1, 4 lub 8 ml koncentratu. Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu [124].

Produkt Docetaxel-Ebewe: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, pH 3,0–4,5, niezawierający stałych cząstek. Dostępny w fiolce po 2, 8 lub 16 ml koncentratu. Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg docetakselu [125].

Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych [124, 125].

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi [124, 125].

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu [124, 125].

Docetaksel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy [124, 125].

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów [124, 125].

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny [124, 125].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii [124, 125].

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu [124, 125].

Rak gruczołu krokowego

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami [124, 125].

Docetaksel w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami [124].

Gruczolakorak żołądka

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów [124, 125].

Rak głowy i szyi

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [124, 125].

Dawkowanie i sposób podawania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [124, 125].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

U pacjentów z NDRP, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30–60 min. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii [124, 125].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjenci z liczbą neutrofilii <1500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku,
- pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,
- obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem [124, 125].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z cispłatyną w leczeniu NDRP (Tabela 34) [124, 125].

Tabela 34.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z cispłatyną w leczeniu NDRP [124, 125]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, nadwrażliwość, brak łaknienia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zmiany w obrębie paznokci, odczyny skórne, bóle mięśni, astenia, zatrzymanie płynów, gorączka	gorączka neutropeniczna, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaparcia, reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego, ból, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności AIAT

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Docetaxel-Ebewe otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 12 kwietnia 2010 roku [125].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, docetaxel (produkt leczniczy Docetaxel Accord oraz Docetaxel-Ebewe) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.19 [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 35.

Preparaty docetakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Docetaxel Accord	Accord Healthcare Ltd. Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare S.L.U.
Docetaxel Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc. Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Docetaxel Lek	Salutas Pharma GmbH Lek Pharmaceuticals d.d. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Sandoz GmbH
Docetaxel Teva	Pharmachemie B.V. Teva Pharmaceuticals Works Private Limited Company	Teva B.V.
Docetaxel Zentiva	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Zentiva, k.s.
Docetaxel-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Taxotere	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Sanofi-Aventis Zrt.	Aventis Pharma S.A.

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Tolnexa	Krka, d.d., Novo mesto Tad Pharma GmbH	Krka, d.d., Novo mesto

8.8. Etopozyd

Grupa farmakoterapeutyczna

Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny (kod ATC: L01CB01) [126, 127].

Mechanizm działania

Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się, w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników [126, 127].

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, klarowny, bezbarwny do jasnożółtego roztwór bez widocznych cząstek [126, 127].

Dostępny w fiolce po 5, 10, 12,5, 20, 25 oraz 50 ml koncentratu. 1 ml koncentratu zawiera 20 mg etopozydu [126, 127].

Wskazania do stosowania

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych [126, 127].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych [126, 127].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych [126, 127].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych [126, 127].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych [126, 127].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciężwej choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych [126, 127].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych [126, 127].

Etopozyd jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych [126, 127].

Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [126, 127].

Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki etopozydu to 50 do 100 mg/m² pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tyg. w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25% [126, 127].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne przyjęcie szczepionki przeciwko żółtej febrze lub innych żywych szczepionek u pacjentów z obniżoną odpornością,
- laktacja [126, 127].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem etopozydu (Tabela 36) [126, 127].

Tabela 36.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem etopozydu [126, 127]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
anemia, leukopenia, mielosupresja, neutropenia, trombocytopenia, ból brzucha, anoreksja, zaparcia, nudności i wymioty, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny, hepatotoksyczność, wypadanie włosów, przebarwienia skóry, astenia, złe samopoczucie	zakażenia, ostra białaczka, reakcje anafilaktyczne, zawroty głowy, arytmia, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie, przemijające niedociśnienie skurczowe w następstwie szybkiego dożylnego podania leku, biegunka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej i przetyku), świąd, wysypka, pokrzywka, wynaczyńnienie, zapalenie żyły

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Etoposid-Ebewe otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 3 lipca 1998 roku [126].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, etopozyd (produkt leczniczy Etoposid-Ebewe oraz Etopozyd Accord) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.24 [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 37.

Preparaty etopozydu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Etoposid Actavis	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.	Actavis Group PTC ehf.
Etoposid Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Etoposide Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc. Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Etopozyd Accord	Wessling Hungary Konyezetvedelmi Accord Healthcare Limited Astron Healthcare Limited Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

8.9. Gemcytabina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny (kod ATC: L01BC05) [128, 129].

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia) [128, 129].

Postać farmaceutyczna

Produkt Gemcitabinum Accord: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie od około 6,0 do 7,5 i osmolarności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu. Każdy ml koncentratu zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg gemcytabiny [128].

Produkt Gemsol: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 2,0–2,8 i osmolarności 270–280 mOsmol/kg. Każdy ml koncentratu zawiera 40 mg gemcytabiny w postaci gemcytabiny chlorowodoru [129].

Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [128, 129].

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [128, 129].

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii [128, 129].

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu [128, 129].

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadjuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia

powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania [128, 129].

Dawkowanie i sposób podawania

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu [128, 129].

Terapia skojarzona: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie [128, 129].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią [128, 129].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny (Tabela 38) [128, 129].

Tabela 38.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny [128, 129]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, duszność (zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca, bez konieczności leczenia), wymioty, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej, wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem, łysienie, krwiomocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia (zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem), obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia)	gorączka neutropeniczna, zakażenia, brak łaknienia, ból głowy, bezsenność, senność, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie, zwiększenie stężenia bilirubiny, świąd, potliwość, ból pleców, ból mięśni, gorączka, osłabienie, dreszcze

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Gemsol otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 3 czerwca 2011 roku [129].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, gemcytabina (produkt leczniczy Gemcitabinum Accord oraz Gemsol) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.28 [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 39.
Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Gemcit	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Gemcitabine Accord	Accord Healthcare Limited Wessling Hungary Limited	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Gemcitabine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc. Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Gemcitabine SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Gemcitabinum Accord	Accord Healthcare Limited	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Gemliquid	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Gemsol	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

8.10. Winorelbina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, alkaloidy roślinne i inne produkty pochodzenia naturalnego, alkaloidy barwnika, alkaloidy *Vinca* i ich pochodne (kod ATC: L01CA04) [130–135].

Mechanizm działania

Winorelbina jest lekiem cytostatycznym z rodziny alkaloidów barwinka różowatego. Na poziomie molekularnym działa na dynamiczną równowagę tubuliny w aparacie mikrotubularnym komórki. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się głównie z mikrotubulami mitotycznymi. Wpływ na mikrotubule aksonalne zaznacza się tylko przy dużych stężeniach. Winorelbina hamuje podziały mitotyczne w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub podczas następnej mitozy [130–135].

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty roztwór, bezbarwny lub bladożółty. Każda fiolka o objętości 1 ml zawiera 10 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny. Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera 50 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny [131–134].

Kapsułka miękka (20 mg kapsułka miękka: jasnobrązowa z nadrukiem N20 zawiera 20 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny, 30 mg kapsułka miękka: różowa z nadrukiem N30 zawiera 30 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny, 80 mg kapsułka miękka: bladożółta zawiera 80 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny) [130, 135].

Wskazania do stosowania

Winorelbina jest wskazana w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (w III lub IV stopniu zaawansowania),
- w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w IV stopniu zaawansowania), gdy chemioterapia oparta na schematach zawierających antracykliny lub taksany okazała się nieskuteczna lub nie może być zastosowana [130–135].

Dawkowanie i sposób podawania

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Lek podawany w formie infuzji dożylniej: W monoterapii zwykle podaje się dawkę 25–30 mg/m² pc., raz na tydzień. W chemioterapii wielolekowej schemat leczenia zależy od protokołu chemioterapii. Produkt leczniczy może być stosowany w zwykłej dawce (25–30 mg/m² pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co 3 tyg. w 1. i 5. dniu lub w 1. i 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii [131–134].

Lek podawany w formie kapsułek doustnych: W monoterapii trzy pierwsze podania zwykle w dawce 60 mg/m² powtarzane co tydzień; w kolejnych podaniach zalecane jest zwiększenie dawek do 80 mg/m² na tydzień, poza przypadkami, kiedy po pierwszych trzech podaniach liczba neutrofilów raz osiągnęła wartość poniżej 500/mm³ lub więcej niż raz 500–1000/mm³. W terapii łączonej dawka 80 mg/m² formy doustnej odpowiada 30 mg/m² formy dożylniej, zaś 60 mg/m² formy doustnej odpowiada 25 mg/m² formy dożylniej. Przeliczenie to należy przyjąć jako podstawę do tworzenia mieszanych sposobów dawkowania obejmujących formę doustną jak i dożylną zwiększających komfort pacjenta [130, 135].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na winorelbinę lub inne alkaloidy barwinka bądź którąkolwiek substancję pomocniczą,
- liczba granulocytów obojętnochłonnych <1500/mm³ lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni),

- choroby mające wpływ na absorpcję leku,
- chirurgiczna resekcja żołądka lub jelita cienkiego,
- liczba płytek krwi $<100\ 000/\text{mm}^3$,
- ciężka niewydolność wątroby, niezwiązana z procesem nowotworowym,
- konieczność długoterminowej terapii tlenowej,
- rzadko występująca dziedziczna nietolerancja fruktozy,
- ciąża i laktacja,
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji,
- jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej febrze [130–135].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny (Tabela 40) [130–135].

Tabela 40.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny [130–135]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zahamowanie czynności szp ku kostnego prowadzące głównie do neutropenii (ustępujące po 5 do 7 dniach; brak kumulacji w czasie), niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne (w tym utrata głębokich odruchów ścięgniastych; osłabienie kończyn dolnych w przypadku długotrwałej chemioterapii), zaburzenia neuromotoryczne, zaburzenia smaku, zawroty głowy, zapalenie jamy ustnej, nudności i wymioty, zaparcia (które rzadko przechodzą w porażenną niedrożność, biegunka, przemijające zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby bez objawów klinicznych, łysienie (zwykle lekkie), reakcje w miejscu podania mogące obejmować rumień, piekący ból, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żyły	zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy), w stopniu łagodnym do umiarkowanego, zazwyczaj ustępujące po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, małopłytkowość (rzadko ma charakter ciężki), biegunka zwykle lekka do umiarkowanej, parestezja z objawami czuciowymi i ruchowymi ból stawów (w tym ból szczęki i ból mięśni), zwiększenie stężenia kreatyniny, osłabienie, uczucie zmęczenia*, ból o różnym umiejscowieniu, w tym ból w klatce piersiowej i ból w obrębie guza*, duszność, skurcz oskrzeli, bezsenność, zapalenie przełyku

*W przypadku produktu leczniczego Navelbine zdarzenie uznano za bardzo częste.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Navelbine (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 23 września 1994 roku [131].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, winorelbina (produkt leczniczy Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord oraz Vinorelbine Alvogen) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.63 [7].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce**Tabela 41.
Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67]**

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Navelbine	Pierre Fabre Medicament Production Aquitaine Pharm International	Pierre Fabre Medicament
Navirel	medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH	medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH
Neocitec	Lek Pharmaceuticals d.d. Salutas Pharma GmbH Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Sandoz GmbH
Vinorelbine Accord	Accord Healthcare Limited Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Vinorelbine Alvogen	Meditrial Internationals Ltd Pharmadox Healthcare Ltd. S.C. Labormed-Pharma S.A.	Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd.

9. Bibliografia

- Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. (2019) Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncology in Clinical Practice* 15(1):20–50.
- zwrotnikraka.pl. (2018) Niedrobnokomórkowy rak płuca - leczenie. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-niedrobnokomorkowy-pluc-leczenie/> (10.9.2020).
- KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.9.2020).
- Jassem J, Wysocki M. (2019) Pierwotne nowotwory płuc. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> (11.9.2020).
- Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Polska Grupa Raka Płuca, Polska Liga Walki z Rakiem. (2017) Strategia walki z rakiem płuca. Dostęp: https://ligawalkizrakiem.pl/images/content/Strategia%20Walki%20z%20Rakiem%20Pluca_FINAL.pdf (21.9.2020).
- Milanowski J, Szmygin-Milanowska K. (2013) Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca - w którym miejscu jesteśmy? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 81(1):55–60.
- MZ. (2020) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/bcf23e5a-9c2a-430a-8ea7-a5b21b00da11> (18.11.2020).
- Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bannoun J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Scherpereel A, Lu S, John T, i in. (2020) Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *JCO* 38(15_suppl):9501–9501.
- Gandhi L. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 378:2078–2092.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(19):1823–1833.
- Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G, i in. (2019) Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 393:1819–30.
- opdivo.com. Opdivo and Yervoy - how this treatment works. Dostęp: <https://www.opdivo.com/about-opdivo/how-the-combination-works-combinationtherapy> (22.9.2020).
- Berman D, Korman A, Peck R, Feltquate D, Lonberg N, Canetta R. (2015) The development of immunomodulatory monoclonal antibodies as a new therapeutic modality for cancer: The Bristol-Myers Squibb experience. *Pharmacology & Therapeutics* 148:132–153.
- ChPL Opdivo (nivolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (26.11.2020).
- ChPL Yervoy (ipilimumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf (26.11.2020).
- (2020) ICD-10 Codes. Malignant neoplasm of bronchus and lung. Dostęp: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C30-C39/C34-> (10.9.2020).
- IARC. The Global Cancer Observatory. Globocan 2018. Lung - worldwide statistics. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> (22.9.2020).
- GLOBOCAN 2018. Database. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/explore> (23.9.2020).
- Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. (2019) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf (24.9.2020).
- AOTMiT. (2017) Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)” Nr: OT.4351.7.2017. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf (24.9.2020).
- Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett* 14(5):5611–5618.

22. Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. (2019) Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 42(3):292–297.
23. AOTMiT. (2018) Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (I linia leczenia) Nr: OT.4331.19.2018. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/122/AWA/122_AWA_OT.4331.19.2018_Zykadia_N_DRP_I_linia_2018.10.31_BIP.pdf (24.9.2020).
24. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24(8):1254–1261.
25. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clin Lung Cancer* 17(5):449-460.e7.
26. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PLoS One* 12(6):e0178420.
27. Lee DH, Tsao M-S, Kambartel K-O, Isobe H, Huang M-S, Barrios CH, Khattak A, Marinis F de, Kothari S, Arunachalam A, Cao X, Burke T, Valladares A, Castro J de. (2018) Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PivOTAL observational study. *PLoS One* 13(8):e0202865.
28. Gainer JF, Shaw AT. (2013) Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist* 18(7):865–875.
29. Walker MS, Wong W, Ravelo A, Hazard S, Miller PJ, Schwartzberg L. (2016) Impact of Disease Progression on Patient Reported Outcomes in Advanced Nscl: Evidence from Patients Treated in Real World Community Oncology Settings. *Value in Health* 19(3):A160.
30. Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, Chaib C. (2019) The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res* 28(7):1849–1861.
31. Wood R, Taylor-Stokes G. (2019) Cost burden associated with advanced non-small cell lung cancer in Europe and influence of disease stage. *BMC Cancer* 19(214):1–11.
32. ZUS. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal statystyczny. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (21.9.2020).
33. Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. (2014) Molekularne uwarunkowanie raka płuca. *Onkol Prak Klin* 10(4):199–211.
34. Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. (2017) Niedrobnokomórkowy rak płuca - mutacje, celowane i skojarzone terapie. *Postepy Hig Med Dosw* (71):431–445.
35. Yuan M, Huang L-L, Chen J-H, Wu J, Xu Q. (2019) The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 4(1):1–14.
36. Krawczyk P, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Jassem J, Krzakowski M, Langfort R, Puacz E, Wasąg B, Wojas-Krawczyk K. (2014) Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. *Onkol. Prak. Klin.* 10(3):131–137.
37. Medycyna Praktyczna - Interna. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Dostęp: https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 (11.9.2020).
38. Rosen R, Sapro A. (2020) TNM Classification. StatPearls Publishing Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/> (11.9.2020).
39. zwrotnikraka.pl. (2020) Poznaj wczesne objawy raka płuc. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/wczesne-objawy-raka-pluc/> (11.9.2020).
40. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Płuco i opłucna. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/> (11.9.2020).
41. Fedor D, Johnson WR, Singhal S. (2013) Local recurrence following lung cancer surgery: Incidence, risk factors, and outcomes. *Surg Oncol* 22(3):156–161.
42. Lynne E, Doru P. What is lung cancer recurrence? Treatment and prognosis when lung cancer comes back. Dostęp: <https://www.verywellhealth.com/lung-cancer-recurrence-treatment-and-prognosis-2249264> (25.9.2020).
43. Sasaki H, Suzuki A, Tatematsu T, Shitara M, Hikosaka Y, Okuda K, Moriyama S, Yano M, Fujii Y. (2014) Prognosis of recurrent non-small cell lung cancer following complete resection. *Oncology Letters* 7(4):1300–1304.
44. Uramoto H, Tanaka F. (2014) Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res* 3(4):242–249.

45. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. (2007) Survival After Recurrent Non-small-Cell Lung Cancer After Complete Pulmonary Resection. *The Annals of Thoracic Surgery* 83(2):409–418.
46. Chmielewska E, Michalski W. (2000) Failures of radical radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology* 50(6):597–597.
47. American Cancer Society. (2020) Lung Cancer Survival Rates. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (11.9.2020).
48. American Cancer Society. (2020) Treating Non-Small Cell Lung Cancer - Immunotherapy. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/immunotherapy.html> (16.11.2020).
49. Mackiewicz J, Mackiewicz A. (2010) Immunoterapia nowotworów i perspektywy jej rozwoju. *Współczesna Onkologia* 14(2):59–71.
50. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
51. Płużański A. (2014) Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.
52. Oncology Clinical Trials. Safety endpoints in cancer clinical trials. Dostęp: <https://www.genentechoncology.com/clinical-trials.html> (22.9.2020).
53. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60 (22.9.2020).
54. Reck M, Ciuleanu T, Cobo M, Schenker M, Zurawski B. First-line nivolumab + ipilimumab combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from CheckMate 9LA. *Presentation Number LBA59*; .
55. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit E, Faivre-Finn C, Mok T, Reck M, Van Schil P, Hellmann M, Peters S. (2018) ESMO. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 29(Suppl 4):iv192–iv237.
56. ESMO. Treatment algorithm for stage IV NSCC, molecular tests negative. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> (25.9.2020).
57. NICE. (2019) Lung cancer: diagnosis and management. NG122. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573> (25.9.2020).
58. NICE. (2019) Atezolizumab in combination for treating metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer. TA584. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta584/resources/atezolizumab-in-combination-for-treating-metastatic-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82607203271365> (25.9.2020).
59. NICE. (2019) Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer. TA557. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557/resources/pembrolizumab-with-pemetrexed-and-platinum-chemotherapy-for-untreated-metastatic-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82607026911685> (25.9.2020).
60. NICE. (2019) Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer. TA600. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta600/resources/pembrolizumab-with-carboplatin-and-paclitaxel-for-untreated-metastatic-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82608889605829> (25.9.2020).
61. NICE. (2018) Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. TA531. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1-positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606895901637> (25.9.2020).
62. NICE. (2009) Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer. TA181. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta181/resources/pemetrexed-for-the-firstline-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82598491103173> (25.9.2020).
63. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leigh NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, i in. (2017) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 35(30):3484–3515.
64. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, Gaspar LE, Haddad RY, Hesketh PJ, Jain D, Jaiyesimi I, Johnson DH, Leigh NB, Phillips T, Riely GJ, i in. (2020) Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 38(14):1608–1632.
65. NCCN. (2020) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (25.9.2020).

66. NCI. (2020) National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> (25.9.2020).
67. URPL. (2020) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 9 lipca 2020 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/48/journal/6191 (28.9.2020).
68. NICE. Nivolumab with ipilimumab and chemotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer [ID1566] In development. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10472> (29.9.2020).
69. CADTH. Nivolumab-ipilimumab for Non-Small Cell Lung Cancer. Under review. Dostęp: <https://www.cadth.ca/nivolumab-ipilimumab-non-small-cell-lung-cancer-details> (29.9.2020).
70. AOTMiT. (2017) Rekomendacja nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/REK/RP_Keytruda_3_2017_KW.pdf (28.9.2020).
71. SMC. (2017) SMC No. (1239/17) Pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion and 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda®). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab_keytruda_final_june_2017_for_website.pdf (29.9.2020).
72. HAS. (2017) HAS Commission de la transparence. Pembrolizumab. CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf (29.9.2020).
73. HAS. (2017) HAS Commission de la transparence. Pembrolizumab CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$ et TPS $\geq 1\%$ et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16183_KEYTRUDA_QD_INS_Avis1_CT16183.pdf (29.9.2020).
74. IQWiG. (2017) [A17-06] Pembrolizumab (non-small cell lung cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-06-pembrolizumab-non-small-cell-lung-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7853.html> (29.9.2020).
75. IQWiG. (2017) [A17-28] Pembrolizumab (non-small cell lung cancer) - Addendum to Commission A17-06. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-28-pembrolizumab-non-small-cell-lung-cancer-addendum-to-commission-a17-06.7916.html> (29.9.2020).
76. CADTH. (2017) pCODR Expert review committee. Final recommendation. Pembrolizumab for previously untreated patients with metastatic NSCLC. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsclc_1stln_fn_rec.pdf (29.9.2020).
77. PBAC. (2018) Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting. Pembrolizumab. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/pembrolizumab-nsclc-psd-july-2018.pdf> (29.9.2020).
78. PBAC. (2018) Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting. Pembrolizumab. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/pembrolizumab-nsclc-psd-march-2018.pdf> (29.9.2020).
79. PBAC. (2020) Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. Pembrolizumab. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/pembrolizumab-melanoma-nsclc-psd-march-2020.pdf> (29.9.2020).
80. NICE. Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive non-small-cell lung cancer with at least 1% tumour proportion score [ID1247] In development - suspended. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10271> (29.9.2020).
81. AOTMiT. (2019) Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/REK/RP_73_2019_Keytruda.pdf (28.9.2020).
82. SMC. (2019) SMC2207. Pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4781/pembrolizumab-keytruda-resub-final-sept-2019-for-website.pdf> (29.9.2020).
83. CADTH. (2019) pCODR Expert review committee. Final recommendation. Pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy for the treatment of metastatic non-squamous NSCLC. Dostęp:

- https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC_FnRec_approvedbyChair_Post_NOREDACT_31May2019_final.pdf (29.9.2020).
84. PBAC. (2018) Public Summary Document – November 2018 PBAC Meeting. Pembrolizumab. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/pembrolizumab-nscl-psd-november-2018.pdf> (29.9.2020).
 85. PBAC. (2019) Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting. Pembrolizumab. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/pembrolizumab-nscl-psd-july-2019.pdf> (29.9.2020).
 86. AOTMiT. (2020) Rekomendacja nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/REK/RP_7_2020_Keytruda.pdf (28.9.2020).
 87. SMC. (2019) SMC2187. Pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4717/pembrolizumab-keytruda-nscl-final-august-2019-for-website.pdf> (29.9.2020).
 88. CADTH. (2020) pCODR Expert review committee. Final recommendation. Pembrolizumab in combination with carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel for the treatment of metastatic squamous NSCLC. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10176PembrolizumabSQ-NSCLC_fnRec_NOREDACT_ApprovedbyChair_Post_03Jan2020_final.pdf (29.9.2020).
 89. IQWiG. (2019) [A19-30] Pembrolizumab (non-squamous non-small cell lung cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-30-pembrolizumab-non-squamous-non-small-cell-lung-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.11926.html> (29.9.2020).
 90. IQWiG. (2019) [A19-61] Pembrolizumab (non-squamous NSCLC, combination chemotherapy) - Addendum to commission A19-30. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-61-pembrolizumab-non-squamous-nscl-combination-chemotherapy-addendum-to-commission-a19-30.12469.html> (29.9.2020).
 91. AOTMiT. (2020) Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/REK/RDTL_77_2020_Keytruda_zaczerniona.pdf (28.9.2020).
 92. IQWiG. (2019) [A19-31] Pembrolizumab (squamous non-small cell lung cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-31-pembrolizumab-squamous-non-small-cell-lung-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.11927.html> (29.9.2020).
 93. IQWiG. (2019) [A19-62] Pembrolizumab (squamous NSCLC, combination chemotherapy) - Addendum to commission A19-31. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-62-pembrolizumab-squamous-nscl-combination-chemotherapy-addendum-to-commission-a19-31.12468.html> (29.9.2020).
 94. NICE. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum-based chemotherapy for untreated non-small-cell lung cancer (CDF Review of TA557) [ID1584] In development. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10529> (29.9.2020).
 95. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: Baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
 96. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L, Thomas M. (2018) Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer* 18(135):1–10.
 97. Bristol-Myers Squibb Company. (2018) Report of additional analysis of data from Study CA209-116 (“LENS”): Survival Outcomes among Patients Treated with Cisplatin- vs. Carboplatin-based Regimens for 1L NSCLC.
 98. Wang M, Dhokia P, Martindale B, Menon S. First-line Systemic Real-world Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in the United Kingdom. *ESMO Immuno-Oncology Congress*; 13 grudzień 2018; Geneva, Switzerland. .
 99. NFZ. (2020) Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku. Tabela IV. 3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html> (30.9.2020).

100. NFZ. (2020) Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 roku. Tabele IV. 3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html> (27.10.2020).

102. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. (2015) A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 70(4):359–367.
103. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. (2012) Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 7(5):e37229.
104. Lu S, Cheng Y, Zhou C-C, Wang J, Chih-Hsin Yang J, Zhang P-H, Zhang X-Q, Wang X, Orlando M, Wu Y-L. (2016) Meta-Analysis of First-Line Pemetrexed Plus Platinum Treatment in Compared to Other Platinum-Based Doublet Regimens in Elderly East Asian Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 17(5):e103–e112.
105. Hess LM, DeLozier AM, Natanegara F, Wang X, Soldatenkova V, Brnabic A, Able SL, Brown J. (2018) First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 10(12):6677–6694.
106. Aggarwal C, Abreu DR, Felip E, Carcereny E, Gottfried M, Wehler T, Ahn M-J, Dolled-Filhart M, Zhang J, Shentu Y, Rangwala R, Piperdi B, Baas P. (2016) Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. *Annals of Oncology* 27:vi363.

108. European Commission. (2020) Union Register of medicinal products for human use. Opdivo. Dostęp: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1014.htm> (18.11.2020).
109. European Commission. (2020) Union Register of medicinal products for human use. Yervoy. Dostęp: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h698.htm> (18.11.2020).
110. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23986-c> (2.10.2020).
111. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna) 1 mg/ml. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19540-c> (2.10.2020).
112. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna) 0,5 mg/ml. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1459-c> (2.10.2020).
113. ChPL Carbomedac (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=5770-c> (2.10.2020).
114. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=22594-c> (2.10.2020).
115. ChPL Carboplatin Pfizer (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=639-c> (2.10.2020).
116. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9027-c> (2.10.2020).
117. CHPL Pemetrexed Accord (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160118133734/anx_133734_pl.pdf (5.10.2020).
118. ChPL Pemetrexed Fresenius Kabi (pemetreksed). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-fresenius-kabi-epar-product-information_pl.pdf (5.10.2020).
119. ChPL Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150918132811/anx_132811_pl.pdf (5.10.2020).
120. ChPL Pemetreksed SUN (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36369-c> (5.10.2020).
121. ChPL Paclitaxelum Accord (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24022-c> (5.10.2020).
122. ChPL Paclitaxel Ebewe (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17364-c> (5.10.2020).
123. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24962-c> (5.10.2020).

124. ChPL Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf (18.11.2020).
125. ChPL Docetaxel-Ebewe (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=22605-c> (18.11.2020).
126. ChPL Etoposid-Ebewe (etopozyd). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24786-c> (18.11.2020).
127. ChPL Etopozyd Accord (etopozyd). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=32941-c> (18.11.2020).
128. ChPL Gemcitabinum Accord (gemcytabina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=27850-c> (18.11.2020).
129. ChPL Gemsol (gemcytabina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24896-c> (18.11.2020).
130. ChPL Navelbine (winorelbina) kapsułki. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=10881-c> (18.11.2020).
131. ChPL Navelbine (winorelbina) koncentrat. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=4649-c> (18.11.2020).
132. ChPL Navirel (winorelbina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=16022-c> (18.11.2020).
133. ChPL Neocitec (winorelbina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=20059-c> (18.11.2020).
134. ChPL Vinorelbine Accord (winorelbina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=37020-c> (18.11.2020).
135. ChPL Vinorelbine Alvogen (winorelbina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=39663-c> (18.11.2020).
136. John T, Sakai H, Ikeda S, Cheng Y, Kasahara K, Sato Y, Nakahara Y, Takeda M, Kaneda H, Zhang H, Maemondo M, Minato K, Hisada T, Misumi Y, Satouchi M, i in. (2020) 1311P First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + chemotherapy (chemo) in Asian patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* 31:S847–S848.
137. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet P-J, i in. (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(2):198–211.
138. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Cheng Y, Paz-Ares L, Lu S, John T, Padilla B, Sun X, Moisei A, i in. (2020) LBA59 First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* 31:S1187–S1188.
139. ClinicalTrials.gov. NCT03215706. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215706> (28.10.2020).
140. EU Clinical Trials Register. EUCTR2017-001195-35. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001195-35 (28.10.2020).
141. EMA. (2020) EMA/CHMP/603938/2020 Yervoy Opdivo assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1783-epar-assessment-report-variation_en.pdf (7.12.2020).
142. FDA. Opdivo. Full prescribing information. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s089lbl.pdf (28.10.2020).
143. Bristol-Myers Squibb Company. Clinical Protocol CA2099LA.
144. EMA. (2017) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0011. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500222359.pdf (28.10.2020).
145. EMA. (2020) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0057. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf (8.1.2021).

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Światowe dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD-10: C33–34) wg GLOBOCAN 2018 [17] – zachorowalność i śmiertelność.....	10
Tabela 2.	Światowe dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD-10: C33–34) wg GLOBOCAN 2018 [18] – chorobowość.....	10
Tabela 3.	Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD-10: C33–34) dla Europy wg GLOBOCAN 2018 [18].....	10
Tabela 4.	Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2017 roku wg KRN [3].....	11
Tabela 5.	Liczebność populacji chorych z NDRP w stadium zaawansowanym oraz z potwierdzoną mutacją EGFR w Polsce – oszacowania ekspertów klinicznych [20].....	13
Tabela 6.	Liczebność populacji chorych z NDRP z potwierdzoną rearanżacją ALK w Polsce – oszacowania ekspertów klinicznych [23].....	13
Tabela 7.	Skala ECOG (WHO-Zubroda) wykorzystywana w ocenie stanu sprawności pacjenta onkologicznego [37].....	19
Tabela 8.	Odsetki pacjentów z nawrotem NDRP do stadium IV [22, 45, 46].....	20
Tabela 9.	Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji TNM [4].....	21
Tabela 10.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych i niemierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1. [51].....	26
Tabela 11.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [51].....	27
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP.....	29
Tabela 13.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [7, 67].....	33
Tabela 14.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami CTH oraz finansowania pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z CTH w I linii leczenia NDRP.....	35
Tabela 15.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) [99, 100].....	37
	37
Tabela 17.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB w terapii NDRP.....	39
Tabela 18.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB w terapii NDRP.....	40
Tabela 19.	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB w terapii NDRP.....	40
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią [14].....	46
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią [15].....	49
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [110–112].....	52
Tabela 23.	Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67].....	53
Tabela 24.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [113–116].....	56
Tabela 25.	Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67].....	56
Tabela 26.	Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi [117–120].....	60
Tabela 27.	Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi, bez objawów toksyczności neurologicznej [117–120].....	60
Tabela 28.	Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna [117–120].....	60

Tabela 29.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [117–120].....	61
Tabela 30.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w terapii skojarzonej z cisplatyną niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [117–120].....	61
Tabela 31.	Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67].....	61
Tabela 32.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu [121–123].....	64
Tabela 33.	Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67].....	65
Tabela 34.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu NDRP [124, 125].....	68
Tabela 35.	Preparaty docetakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67].....	68
Tabela 36.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem etopozydu [126, 127].....	71
Tabela 37.	Preparaty etopozydu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67].....	71
Tabela 38.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny [128, 129].....	73
Tabela 39.	Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67].....	74
Tabela 40.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny [130–135].....	76
Tabela 41.	Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [67].....	77
Tabela 42.	Klasyfikacja TNM w raku płuca [1, 38].....	88
Tabela 43.	Stopnie zaawansowania raka płuca [1, 38].....	89
Tabela 44.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami CTH.....	90
Tabela 45.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania pembrolizumabu w monoterapii w I linii leczenia NDRP.....	90
Tabela 46.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH w I linii leczenia NDRP.....	91
Tabela 47.	Wyniki skuteczności zastosowania dwulekowych schematów CTH w I linii leczenia zaawansowanego NDRP niezależnie od typu histologicznego.....	96
Tabela 48.	Wyniki skuteczności zastosowania dwulekowych schematów CTH w I linii leczenia zaawansowanego NDRP o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym.....	96
Tabela 49.	Wyniki skuteczności zastosowania dwulekowych schematów CTH w I linii leczenia zaawansowanego NDRP o typie histologicznym płaskonabłonkowym.....	97
Tabela 50.	Publikacje włączone do porównania pośredniego dla NIWO + IPI + CTH.....	97
Tabela 51.	Publikacje włączone do porównania pośredniego dla PEMB.....	97

Rysunki

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym NDRP.....	8
Rysunek 2.	Etapy diagnostyki raka płuca [1].....	17
Rysunek 3.	Objawy raka płuca [1].....	20
Rysunek 4.	Metody leczenia NDRP [1].....	22
Rysunek 5.	Mechanizm działania immunoterapii: niwolumabu oraz ipilimumabu*.....	25
Rysunek 6.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej I linii leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania.....	31

Wykresy

Wykres 1.	Wskaźniki zachorowań i śmiertelności na raka płuca (ICD-10: C33–34) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2018 [18].....	10
Wykres 2.	Chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33–34) dla Polski wg GLOBOCAN 2018 [18].....	11
Wykres 3.	Liczba dni absencji chorobowej w latach 2017–2020 spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10 C34) wg danych ZUS [32].....	15
Wykres 4.	Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych w latach 2017–2020 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) wg danych ZUS [32].....	15

Wykres 5.	Liczba orzeczeń w celach rentowych wydanych w latach 2017–2019 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) wg danych ZUS [32].....	15
Wykres 6.	Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER [47]	21
Wykres 7.	Udział poszczególnych schematów dwulekowej CTH stosowanej w I linii leczenia NDRP w latach 2009–2011 wśród polskich pacjentów z badania FRAME [95]	93
Wykres 8.	Terapie stosowane w I linii leczenia NDRP w latach 2009–2011 wśród wszystkich pacjentów z badania FRAME w zależności od typu histologicznego nowotworu (populacja europejska) [95]	94
Wykres 9.	Leki stosowane w I linii leczenia NDRP w IIIB–IV stopniu zaawansowania bez mutacji EGFR wśród pacjentów z badania REASON [96].....	94
Wykres 10.	Udział poszczególnych schematów dwulekowej CTH stosowanej w I linii leczenia NDRP w latach 2009–2012 wśród pacjentów z badania LENS (populacja europejska) [97]	95
Wykres 11.	Udział poszczególnych schematów CTH stosowanej w I linii leczenia NDRP w latach 2017–2018 w Wielkiej Brytanii (Wang 2018) [98].....	95

Aneks A. Klasyfikacja TNM

Tabela 42.
Klasyfikacja TNM w raku płuca [1, 38]

Cecha	Charakterystyka
T	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy ≤3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej • naciekanie opłucnej trzewnej • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> • ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) • nerw przeponowy • osierdzie ścienne <p style="text-align: center;">lub</p> Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> • śródpiersie • przepona • serce • wielkie naczynia • tchawica • nerw krtaniowy wsteczny • przełyk • kręgi • ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych

Cecha	Charakterystyka
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednio zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Tabela 43.
Stopnie zaawansowania raka płuca [1, 38]

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T3	N1	M0
		N1	M0
		N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b T3 T4	N2	M0
		N2	M0
		N1	M0
		N0, N1	M0
IIIB	T3, T4 T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N2	M0
		N3	M0
		N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c

Aneks B. Rekomendacje agencji HTA

Tabela 44.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami CTH

Agencja	Rekomendacja [ref]	Oczekiwana data wydania	Szczegółowe wskazanie
NICE	W toku [68]	2 czerwca 2021 roku	Nieleczony przerzutowy NDRP, brak mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK
CADTH	W toku [69]	Brak informacji	I linia przerzutowego lub nawrotowego NDRP, brak mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK

Tabela 45.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania pembrolizumabu w monoterapii w I linii leczenia NDRP

Agencja	Rekomendacja [ref]	Data wydania	Stopień zaawansowania NDRP	Informacje dodatkowe
Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$				
AOTMiT	Warunkowa [70]	2017	Przerzutowy	Warunek zapewnienia efektywności kosztowej
NICE	Warunkowa [61]	2018	Przerzutowy	Warunek finansowy oraz warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia lub do wystąpienia progresji choroby
SMC	Warunkowa [71]	2017	Przerzutowy	Warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia
HAS	Pozytywna [72, 73]	2017	Przerzutowy	x
IQWiG	Pozytywna [74, 75]	2017	Przerzutowy	x
CADTH	Pozytywna [76]	2017	Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy	x
PBAC	Pozytywna [77–79]	2018	Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy	x
Ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$				
NICE	Zawieszona [80]	x	Zaawansowany lub przerzutowy	Oczekiwana data wydania rekomendacji: do potwierdzenia

Tabela 46.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH w I linii leczenia NDRP

Ekspresja PD-L1	Agencja	Rekomendacja [ref]	Data wydania	Stopień zaawansowania NDRP	Typ histologiczny NDRP	Informacje dodatkowe
PEMB + CTH (CIS/KAR + PMX)						
<50%	AOTMiT	Warunkowa [81]	2019	IV stopnia	Niepłaskonabłonkowy	Warunek obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka
	IQWiG	Negatywna [89, 90]	2019	Przerzutowy	Niepłaskonabłonkowy	Nie udowodniono większej korzyści ze stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem (CTH) – istnieją dowody większej korzyści u kobiet, ale niewielkiej u mężczyzn
≥50%	AOTMiT	Negatywna [81]	2019	IV stopnia	Niepłaskonabłonkowy	Pacjenci z wnioskowanej subpopulacji mają dostęp do refundowanego leczenia pembrolizumabem w monoterapii, wnioskowany schemat leczenia nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności
	SMC	Warunkowa [82]	2019	Przerzutowy	Niepłaskonabłonkowy	Warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia
	IQWiG	Negatywna [89, 90]	2019	Przerzutowy	Niepłaskonabłonkowy	Nie udowodniono większej korzyści ze stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem (PEMB w monoterapii) – istnieją przesłanki większej korzyści u kobiet, ale mniejszej u mężczyzn
Ogółem	AOTMiT	Negatywna [91]	2020	x	Gruczolowy	Ocena zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nie zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych
	NICE	Warunkowa [59]	2019	Przerzutowy	Niepłaskonabłonkowy	Warunek finansowy oraz warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia lub do wystąpienia progresji choroby
	NICE	W toku [94]	x	Przerzutowy	Niepłaskonabłonkowy	Ocena zasadności finansowania w ramach Cancer Drugs Fund. Oczekiwana data wydania rekomendacji: 16 grudnia 2020 roku
	CADTH	Warunkowa [83]	2019	Przerzutowy	Niepłaskonabłonkowy	Warunek finansowy
	PBAC	Pozytywna [84, 85]	2018	IV stopnia	Niepłaskonabłonkowy	Wymagany brak rearanżacji ROS i stan sprawności ECOG 0 lub 1
PEMB + CTH (KAR + PAC^a)						
<50%	AOTMiT	Warunkowa [86]	2020	Przerzutowy	Płaskonabłonkowy	Warunek obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka

Ekspresja PD-L1	Agencja	Rekomendacja [ref]	Data wydania	Stopień zaawansowania NDRP	Typ histologiczny NDRP	Informacje dodatkowe
	IQWiG	Negatywna [92]	2019	Przerzutowy	Płaskonabłonkowy	Nie udowodniono większej korzyści ze stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem (CTH) – istnieją przesłanki dodatkowych korzyści
≥50%	AOTMiT	Negatywna [86]	2020	Przerzutowy	Płaskonabłonkowy	Pacjenci z wnioskowanej subpopulacji mają dostęp do refundowanego leczenia pembrolizumabem w monoterapii, wnioskowany schemat leczenia nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności
	SMC	Warunkowa [87]	2019	Przerzutowy	Płaskonabłonkowy	Warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia
	IQWiG	Negatywna [92, 93]	2019	Przerzutowy	Płaskonabłonkowy	Nie udowodniono większej korzyści ze stosowania interwencji w porównaniu z komparatorem (PEMB w monoterapii)
Ogółem	NICE	Warunkowa [60]	2019	Przerzutowy	Płaskonabłonkowy	Warunek finansowy oraz warunek dotyczący ograniczenia stosowania pembrolizumabu do 2 lat nieprzerwanego leczenia lub do wystąpienia progresji choroby
	CADTH	Warunkowa [88]	2020	Przerzutowy	Płaskonabłonkowy	Warunek finansowy

CIS – cisplatyna; KAR – karboplatyna; nab-PAC – nab-paklitaksel; PAC – paklitaksel; PEMB – pembrolizumab; PMX – pemetreksed

a) Agencje SMC oraz IQWiG prócz paklitakselu wskazują nab-paklitaksel.

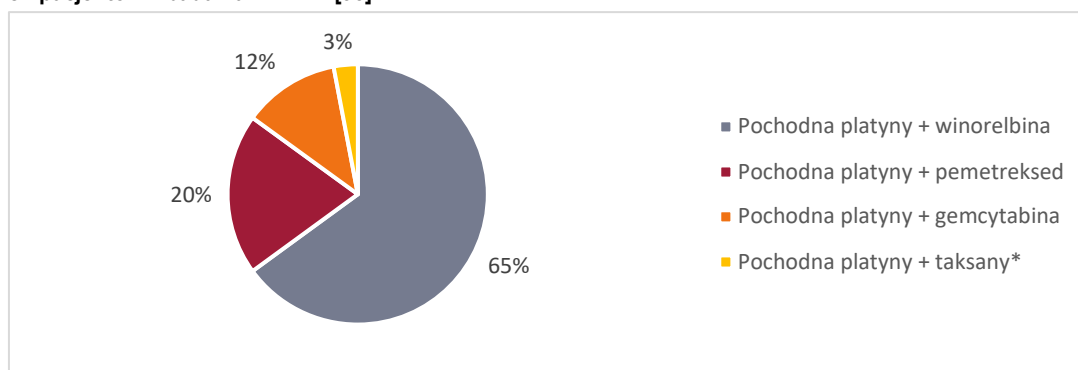
Aneks C. Aktualna praktyka kliniczna

Badanie FRAME było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, w którym od kwietnia 2009 roku do lutego 2011 roku zbierano dane dotyczące leczenia I linii NDRP uzyskane od lekarzy specjalistów z zakresu onkologii i pulmonologii. Badaniem objęto 1567 pacjentów z 201 ośrodków w 11 krajach europejskich, w tym 118 pacjentów z 7 ośrodków zlokalizowanych w Polsce [95].

Spośród polskich pacjentów biorących udział w badaniu, u 112 (95%) zastosowano dwulekową CTH opartą na związkach platyny w skojarzeniu z winorelbina, pemetreksedem, gemcytabiną lub taksanami. Najczęściej stosowanym schematem była terapia oparta o związki platyny w skojarzeniu z winorelbina (65%; Wykres 7) [95].

Wykres 7.

Udział poszczególnych schematów dwulekowej CTH stosowanej w I linii leczenia NDRP w latach 2009–2011 wśród polskich pacjentów z badania FRAME [95]

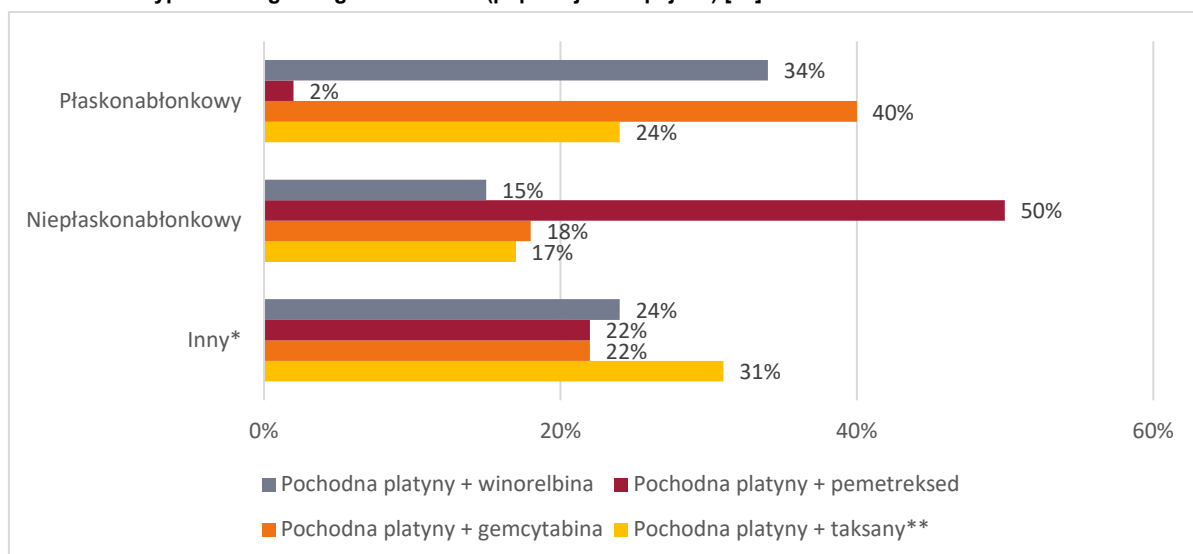


* Nie określono konkretnych leków należących do schematu składającego się z pochodnej platyny oraz taksanów, jednak do grupy taksanów zalicza się m. in. paklitaksel oraz docetaksel.

W badaniu FRAME raportowano również odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi schematami dwulekowej CTH w zależności od typu histologicznego NDRP (brak danych dla polskich pacjentów). Jak wynika z badania, wśród chorych z płaskonabłonkowym NDRP najczęściej stosowano dwulekową CTH opartą na związkach platyny w skojarzeniu z gemcytabiną (40%), natomiast u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP najczęstszą CTH była ta, w której skład wchodzi pemetreksed (50%; Wykres 8).

Wykres 8.

Terapie stosowane w I linii leczenia NDRP w latach 2009–2011 wśród wszystkich pacjentów z badania FRAME w zależności od typu histologicznego nowotworu (populacja europejska) [95]



* Mianem „inny” określono raka gruczołowo-płaskonabłonkowego (ang. *adenosquamous carcinoma*, 2%), raka rzekomomięsakowego (ang. *sarcomatoid carcinoma*, 1%) oraz inne podtypy (1%).

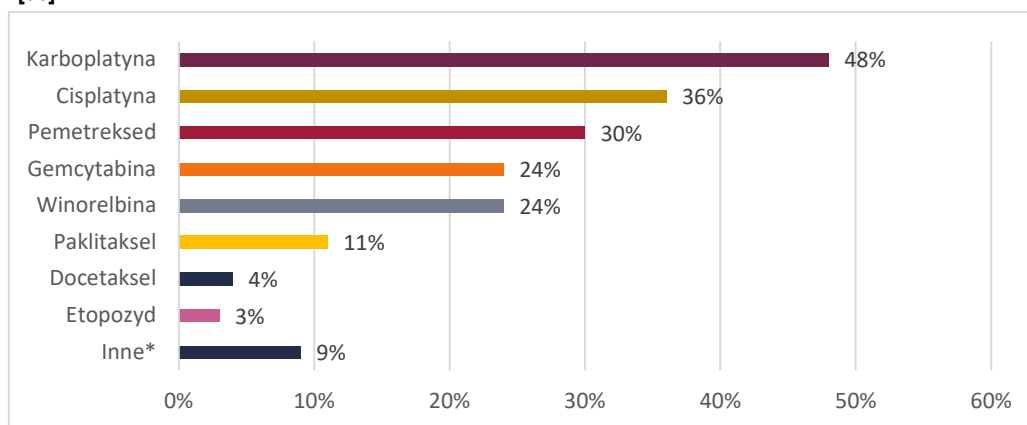
** Nie określono konkretnych leków należących do schematu składającego się z pochodnej platyny oraz taksanów, jednak do grupy taksanów zalicza się m. in. paklitaksel oraz docetaksel.

Badanie REASON było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, w którym gromadzono dane dotyczące leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z NDRP w IIIB–IV stopniu zaawansowania ze 149 ośrodków w Niemczech. Dane dotyczące metody leczenia w I linii były zebrane dla 2946 pacjentów, z których 2481 (84%) miało negatywny wynik testu pod kątem obecności mutacji EGFR [96].

Spośród pacjentów z brakiem mutacji EGFR, u 1947 (78%) zastosowano CTH skojarzoną, zwykle opartą na związkach platyny, u 319 (13%) zastosowano natomiast mono-CTH z użyciem karboplatyny, cisplatyny, docetakselu, etopozydu, gemcytabiny, paklitakselu, pemetreksedu lub winorelbiny, natomiast u pozostałych pacjentów zastosowano inne terapie, m.in. z użyciem CTH w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem. Odsetki pacjentów bez mutacji EGFR biorących udział w badaniu REASON, leczonych poszczególnymi lekami przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 9) [96].

Wykres 9.

Leki stosowane w I linii leczenia NDRP w IIIB–IV stopniu zaawansowania bez mutacji EGFR wśród pacjentów z badania REASON [96]

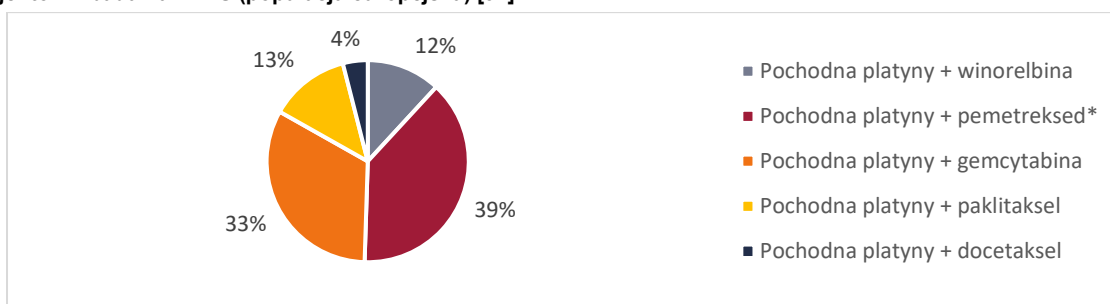


* Inne: gefitynib, bewacyzumab, erlotynib, cetuksymab i in.

Badanie LENS było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, w którym zbierano dane dotyczące leczenia pacjentów z NDRP w IIIB–IV stopniu zaawansowania zdiagnozowanych w latach 2009–2011 we Francji, Niemczech, Włoszech i Hiszpanii oraz w latach 2010–2012 w Anglii, Holandii i Szwecji. Spośród 992 pacjentów otrzymujących I linię leczenia, 614 (62%) otrzymało dwulekową CTH opartą na związkach platyny, w tym 343 chorych (56%) CTH opartą na cisplatynie, a 271 (44%) na karboplatynie. Najczęściej stosowanymi schematami były terapie oparte o związki platyny w skojarzeniu z pemetrekselem (39%, stosowane wyłącznie u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP) oraz gemcytabiną (33%; Wykres 10) [97].

Wykres 10.

Udział poszczególnych schematów dwulekowej CTH stosowanej w I linii leczenia NDRP w latach 2009–2012 wśród pacjentów z badania LENS (populacja europejska) [97]

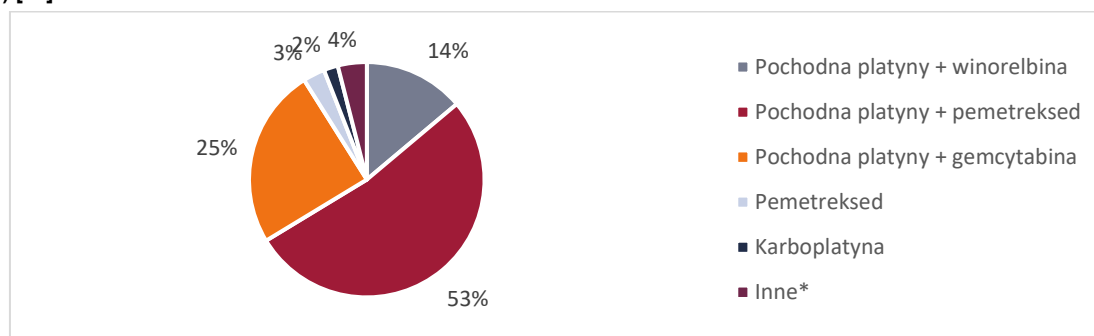


* Stosowany wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP.

Publikacja Wang 2018 obejmowała dane dotyczące I linii leczenia pacjentów z NDRP w IIIB–IV stopniu zaawansowania, rozpoczynających leczenie w latach 2017–2018 w Wielkiej Brytanii, zgromadzone w onkologicznej bazie danych Oncology Dynamics. Analizą objęto 738 pacjentów leczonych w I linii NDRP, z których 301 (41%) było leczonych chemioterapią. Jak wynika z zebranych danych, najczęściej stosowanym schematem była CTH oparta o związki platyny w skojarzeniu z pemetrekselem (53%; Wykres 11). Zgromadzone dane obejmują pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych oraz leczonych w ramach wczesnego dostępu do terapii, jednak prawdopodobnie takie dane mogą wpływać jedynie na wyniki dotyczące terapii nowszych niż CTH, co nie jest przedmiotem niniejszego wnioskowania [98].

Wykres 11.

Udział poszczególnych schematów CTH stosowanej w I linii leczenia NDRP w latach 2017–2018 w Wielkiej Brytanii (Wang 2018) [98]



* Inne: karboplatyna + paklitaksel, gemcytabina, winorelbina, karboplatyna + pemetreksed + szczepionka EGF, cisplatyna, docetaksel

Aneks D. Wstępna analiza kliniczna

D.1. Chemioterapia

Tabela 47.

Wyniki skuteczności zastosowania dwulekowych schematów CTH w I linii leczenia zaawansowanego NDRP niezależnie od typu histologicznego

Porównanie	OS, HR [95%CI/IQR]*	PFS, HR [95%CI/IQR]*	Źródło danych	
CIS/KAR w skojarzeniu z:	PMX vs GEM	0,92 [0,84; 1,02] p = 0,50	bd	Li 2012 [103]
	PMX vs DOC	0,81 [0,62; 1,05] p = 0,22	bd	
	PMX vs GEM/DOC	0,91 [0,83; 1,00] ; p = 0,04	1,03 [0,94; 1,13]; p = 0,41	
CIS w skojarzeniu z:	PAC vs GEM	1,41 [0,93; 2,16]	1,53 [1,52; 1,54]	Hess 2018 [105]
	DOC vs GEM	1,34 [0,85; 2,1]	1,35 [1,34; 1,36]	
	DOC vs PAC	0,94 [0,63; 1,41]	0,90 [0,89; 0,901]	
KAR w skojarzeniu z:	GEM vs PAC	1,36 [0,93; 1,99]	1,35 [1,34; 1,36]	
CIS + GEM vs CRB + PAC		0,96 [0,61; 1,54]	0,85 [0,845; 0,86]	
CIS + PAC vs CRB + PAC		1,37 [0,92; 2,07]	1,26 [1,26; 1,27]	
CIS + DCT vs CRB + PAC		1,30 [0,83; 2,02]	1,11 [1,10; 1,12]	
CRB + GEM vs CIS + GEM		1,41 [0,77; 2,56]	1,68 [1,66; 1,70]	
CRB + GEM vs CIS + PAC		0,99 [0,56; 1,74]	1,12 [1,11; 1,13]	
CRB + GEM vs CIS + DCT		1,05 [0,58; 1,87]	1,28 [1,27; 1,29]	

* Podano 95%CI z badania Li 2012 oraz IQR (rozstęp kwartylny, ang. *interquartile range*) z badania Hess 2018 (wartości raportowane w publikacji zaokrąglono do dwóch miejsc po przecinku lub do trzech tam gdzie było to zasadne).

Tabela 48.

Wyniki skuteczności zastosowania dwulekowych schematów CTH w I linii leczenia zaawansowanego NDRP o typie histologicznym niepiłskonabłonkowym

Porównanie	OS, HR [95%CI]	PFS, HR [95%CI]	Źródło danych	
CIS/KAR w skojarzeniu z:	GEM vs WIN	1,08 [0,99; 1,18]	1,06 [0,78; 1,66]	Pilkington 2015 [102]
	GEM vs PAC	1,06 [0,97; 1,16]	1,23 [0,77; 1,65]	
	GEM vs DOC	0,99 [0,87; 1,13]	1,08 [0,70; 1,61]	
	GEM vs PMX	0,85 [0,74; 0,98]^a	0,90 [0,53; 1,52]	
	WIN vs PAC	0,92 [0,68; 1,24]	1,16 [0,60; 1,65]	
	WIN vs DOC	0,98 [0,87; 1,09]	1,02 [0,61; 1,44]	
	WIN vs PMX	0,92 [0,82; 1,03]	0,85 [0,42; 1,51]	
	PAC vs DOC	0,79 [0,66; 0,93]^b	0,88 [0,59; 1,52]	
	PAC vs PMX	0,85 [0,63; 1,16]	0,73 [0,42; 1,53]	
DOC vs PMX	0,94 [0,81; 1,09]	0,83 [0,43; 1,65]		

Porównanie	OS, HR [95%CI]	PFS, HR [95%CI]	Źródło danych
CIS/KAR + PMX vs CIS + GEM/KAR + DOC	0,99 [0,77; 1,25] ^c	0,81 [0,56; 1,17]	Lu 2016 [104]

a) Wynik raportowany w publikacji sugeruje przewagę schematu CTH zawierającego gemcytabinę nad tym zawierającym pemetreksed odnośnie do wydłużenia przeżycia całkowitego, jednak w kilku miejscach w publikacji przedstawiano odwrotny wniosek, co pozwala sugerować że podany wynik odnosi się do porównania CIS/KAR w skojarzeniu z PMX vs GEM.

b) Z uwagi na niejasności dotyczące porównania CIS/KAR w skojarzeniu z GEM vs PMX w publikacji, to porównanie również należy traktować z ostrożnością.

c) Przeżycie bez TRAE 3–4. stopnia: HR = 0,50 [0,31; 0,81].

Tabela 49.

Wyniki skuteczności zastosowania dwulekowych schematów CTH w I linii leczenia zaawansowanego NDRP o typie histologicznym płaskonabłonkowym

Porównanie	OS, HR [95%CI]	PFS, HR [95%CI]	Źródło danych
GEM vs WIN	1,09 [0,99; 1,19]	1,06 [0,81; 1,39]	Pilkington 2015 [102]
GEM vs PAC	1,05 [0,96; 1,15]	1,23 [0,94; 1,62]	
GEM vs DOC	1,00 [0,88; 1,13]	1,08 [0,79; 1,45]	
WIN vs PAC	0,96 [0,86; 1,08]	1,16 [0,87; 1,61]	
WIN vs DOC	0,92 [0,81; 1,03]	1,02 [0,78; 1,36]	
PAC vs DOC	0,95 [0,82; 1,10]	0,88 [0,62; 1,21]	

D.2. Porównanie pośrednie

Tabela 50.

Publikacje włączone do porównania pośredniego dla NIWO + IPI + CTH

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie CheckMate-9LA			
1.	John 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[136]
2.	Paz-Ares 2021*	Publikacja pełnotekstowa	[137]
3.	Reck 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacje)	[8]
4.	Reck 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacja)	[138]
5.	NCT03215706	Raport z clinicaltrials.gov	[139]
6.	EUCTR2017-001195-35	Raport z EU Clinical Trials Register	[140]
7.		Raport EMA	[141]
8.		Raport FDA	[142]
9.		Protokół do badania CheckMate-9LA	[143]

* Publikacja uwzględniona w analizie na prośbę zawartą w piśmie nr OT.4231.5.2021.KP.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych.

Tabela 51.

Publikacje włączone do porównania pośredniego dla PEMB

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie KEYNOTE-024			
1.	Reck 2016	Publikacja pełnotekstowa	[10]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
2.		Raport EMA	[144]
Badanie KEYNOTE-042			
3.	Mok 2019	Publikacja pełnotekstowa	[11]
4.		Raport EMA	[145]