




**TAGRISSO® (OZYMERTYNIB)  
W MONOTERAPII, STOSOWANY W TRZECIEJ I KOLEJNYCH  
LINIACH LECZENIA CHORYCH NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO  
RAKA PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE *EGFR***

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, listopad 2020

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)	<b>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa</b> <b>Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków</b> <b>e-mail: centrumhta@centrumhta.com</b> <b>telefon: 0 607 345 792</b>		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
			
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)	<b>AstraZeneca Pharma Poland Sp. z.o.o.</b> <b>ul. Postępu 14,</b> <b>02-676 Warszawa</b>		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	16
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA .....	17
2.3. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA.....	21
2.4. ROKOWANIE W RAKU PŁUCA .....	30
2.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	33
2.6. METODY LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA .....	47
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	63
2.7.1. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ W POLSCE I NA ŚWIECIE .....	63
2.7.2. RZECZYWISTA PRAKTYKA KLINICZNA LECZENIA NDRP W POLSCE NA PODSTAWIE OPINI EKSPERTÓW KLINICZNYCH .....	71
2.8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA .....	71
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	73
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	80
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	80
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	87
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W III I KOLEJNYCH LINII LECZENIA U CHORYCH Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA, Z MUTACJĄ T790M W GENIE <i>EGFR</i> .....	89
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCІ PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	89
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECIE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	91
7. BIBLIOGRAFIA .....	96
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW .....	101
9. ANEKS .....	103
9.1. SZCZEGÓŁOWA KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA .....	103
9.2. SKALE SŁUŻĄCE DO OCENY STANU SPRAWNOŚCI PACJENTÓW Z CHOROBA NOWOTWOROWĄ .....	104
9.3. NAJNOWSZA KLASYFIKACJA TNM W NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA .....	104
9.4. ZACHOROWANIA NA NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA NA ŚWIECIE .....	106
9.5. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W STOPNIU ZAAWANSOWANIA I-III A .....	107
9.6. KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE RECIST 1.1. ....	108
9.7. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	110
9.8. STATUS REFUNDACYJNY TECHNOLOGII OPCJONALNYCH.....	157
9.9. KWESTIONARIUSZ DLA EKSPERTÓW KLINICZNYCH DOTYCZĄCY EPIDEMIOLOGII I PRAKTYKI KLINICZNEJ LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA .....	161
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	172

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADC</b>	ang. <i>Adenocarcinoma</i> ; Gruźlakorak
<b>ALK</b>	ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> ; Kinaza anaplastycznego chłoniaka
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASR</b>	Współczynnik ryzyka standaryzowany względem wieku
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BICR</b>	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> ; Zaślepiąca niezależna ocena centralna
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>DRP</b>	Drobnokomórkowy rak płuca
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>ECOG</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EGFR</b>	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EGFR</b>	ang. <i>Epidermal growth factor receptor gene</i> ; Gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EGFR-TKI</b>	ang. <i>Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>G-Ba</b>	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Gy</b>	Grej; jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>IHC</b>	Immunohistochemia
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MR</b>	Rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>NIHR</b>	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
<b>NOS</b>	ang. <i>Not otherwise specified</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuc bez ustalonego podtypu
<b>OS</b>	ang. <i>Overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PD-1</b>	ang. <i>Programmed death receptor-1</i> ; Receptor zaprogramowanej śmierci-1
<b>PD-L1</b>	ang. <i>Programmed death receptor-1 ligand</i> ; Ligand receptora zaprogramowanej śmierci-1
<b>PET</b>	ang. <i>Positron emission tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna
<b>PET-TK</b>	ang. <i>Positron emission tomography - computed tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografią komputerową
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
<b>PICO</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PR</b>	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QL-L13</b>	ang. <i>Life Lung-specific Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny objawów lub problemów w zakresie funkcjonowania układu oddechowego
<b>QLQ-C30</b>	ang. <i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia pod względem funkcjonowania fizycznego, społecznego, emocjonalnego, poznawczego, pełnienia ról społecznych.
<b>QoL</b>	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
<b>RK</b>	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>RR</b>	ang. <i>Response rate</i> ; Odpowiedź na leczenie
<b>■</b>	■
<b>RTG</b>	Badanie rentgenograficzne
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
<b>SEER</b>	ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
<b>SCC</b>	ang. <i>Squamous cell carcinoma</i> ; Rak płaskonabłonkowy
<b>SD</b>	ang. <i>Stable disease</i> ; Stabilna choroba (stabilizacja choroby)
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>T790M</b>	Mutacja w genie <i>EGFR</i> , warunkująca oporność na standardowe EGFR-TKI
<b>Technologia (interwencja) wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
<b>TNM</b>	ang. <i>Tumor, nodus, metastases</i> ; Klasyfikacja do oceny stopnia zaawansowania nowotworu z uwzględnieniem parametrów związanych z guzem, zajęciem węzłów chłonnych i obecnością przerzutów

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TKI</b>	ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej
<b>WBRT</b>	ang. <i>Whole-brain radiation therapy</i> ; Napromieniowanie całego mózgu
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu trzeciej i kolejnych linii, u dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z obecnością mutacji T790M genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*; ang. *epidermal growth factor receptor*), przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę Programu lekowego [1].

### SCHEMAT PICO

Schemat PICO określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

**(P) populację docelową**, którą stanowią dorośli pacjenci chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, z potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia;

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w monoterapii, w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia;

**(C) komparator**, który stanowi: chemioterapia - zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, natomiast światowe wytyczne praktyki klinicznej [65], [64], [31] wskazują również na możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (brak możliwości precyzyjnego wskazania, jaki konkretnie schemat dwulekowej chemioterapii zostanie zastosowany, ponieważ wybór chemioterapeutyka w dużej mierze zależy od wcześniej stosowanych schematów leczenia).

**(O) wyniki zdrowotne** z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyścielających drogi oddechowe [3], [4]. Podstawowymi typami histologicznymi raka płuca są: drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowiący około 15% nowotworów złośliwych płuca oraz niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) rozpoznawany u 85% osób z nowotworem złośliwym płuca. W obrębie NDRP wyróżnia się raka płaskonabłonkowego, gruczołowego, wielkokomórkowego oraz raka bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*).

W komórkach raka płuca występują liczne zaburzenia molekularne. Ważny element w patogenezie raka płuca stanowią mutacje genu *EGFR*, które występują u 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej z nowotworem złośliwym płuca [4], [8]. W populacji polskiej mutacje w genie *EGFR* stwierdza się u 7,5-8,5% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy [75]. **Mutacja T790M w eksonie 20 genu EGFR jest stosunkowo rzadka, częstość jej występowania wśród mutacji EGFR oszacowano na 2% *de novo* (tj. pierwotnie, przed wdrożeniem leczenia EGFR-TKI) [77]. Natomiast wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszych generacji stosowanych jako I linia leczenia NDRP, obecność tej mutacji stwierdza się u [REDACTED] zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania. Mutacja T790M jest najczęstszym mechanizmem nabytej oporności na leczenie za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI w zaawansowanym stadium NDRP i stanowi 50-60% wszystkich przypadków oporności [9].**

**Wczesne rozpoznanie i leczenie raka płuca stanowi wciąż poważny problem w onkologii. Przebieg kliniczny raka płuca jest bardzo podstępny; choroba niekiedy bardzo długo rozwija się bezobjawowo, a pierwsze niepokojące**

**oznaki są często związane z zaawansowaniem choroby i wystąpieniem odległych przerzutów do innych narządów.**

Chorzy na raka płuca doświadczają wielu problemów, wpływających negatywnie na komfort życia, wynikających zarówno z przebiegu choroby jak i będących konsekwencją stosowanego leczenia [22]. **Czynnikami znacznie pogarszającymi jakość życia i rokowanie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca są progresja choroby po zastosowaniu I i II linii leczenia, jak również wystąpienie przerzutów, w szczególności do ośrodkowego układu nerwowego.**

**Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do częstości występowania u kobiet w Polsce.** Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2017 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) stanowiły 16,7% i 9,4% przypadków nowotworów złośliwych zdiagnozowanych odpowiednio u mężczyzn i kobiet [17]. Z kolei liczba zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi oskrzela i płuca (C34) w 2017 roku, stanowiła 28,4% i 17,4% przypadków śmierci spowodowanych nowotworami złośliwymi (ogółem) odpowiednio u mężczyzn i kobiet w Polsce [17]. **Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Polsce szacowana była na 18 313 przy założeniu, że ten typ nowotworu stanowił 85% wszystkich przypadków raka płuca [4], [7].**

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów, a wskaźniki 5-letnich przeżyć są bardzo niskie i wynoszą około 10%-13% [7], [62]. W przypadku guzów nieoperacyjnych szansa 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 3% [7]. W ponad połowie przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, nowotwór jest diagnozowany w stopniu zaawansowania IIIB-IV [18]. U pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB szansa na 5-letnie przeżycie wynosi około 10%, natomiast u chorych z rozsiałą chorobą (stopień IV) 2-letnie przeżycia należą do rzadkości [7]. **W przypadku pacjentów z NDRP oraz mutacją T790M w genie EGFR, pomimo zastosowanego leczenia rokowanie jest wciąż niekorzystne i zaledwie niewielki odsetek chorych ma szansę na uzyskanie 5-letniego przeżycia.**

**W przypadku pacjentów z uogólnionym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M, standardowym postępowaniem w przypadku stwierdzenia mutacji T790M w genie EGFR powyżej pierwszej linii jest podanie ozymertynibu [65], [64].**

Obecnie ozymertynib refundowany jest w terapii pierwszej linii pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca, u których występuje mutacja w genie EGFR lub w terapii drugiej linii u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem (stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) z obecną mutacją T790M w genie EGFR. Biorąc pod uwagę wytyczne postępowania wszyscy pacjenci z NDRP powinni mieć wykonaną diagnostykę w kierunku mutacji EGFR i następnie w razie jej stwierdzenia zastosowane leczenie którymś z dostępnych EGFR-TKI. Następnie w przypadku progresji spowodowanej mutacją T790M – zastosowane refundowane leczenie drugiej linii ozymertynibem. Jednak w warunkach realnej praktyki kliczniczej nie wszyscy pacjenci poddawani są diagnostyce w kierunku mutacji EGFR na etapie diagnozy, przez co leczenie EGFR-TKI wdrażane jest w ich przypadku dopiero w drugiej linii leczenia co uniemożliwia zastosowanie ozymertynibu, którego refundacja ograniczona jest do pierwszej i drugiej linii leczenia. Podobnie po niepowodzeniu terapii pierwszej linii z wykorzystaniem standardowych EGFR-TKI, nie u wszystkich pacjentów wykonywana jest diagnostyka w kierunku mutacji T790M i stosowana jest chemioterapia, co również wyklucza możliwość zastosowania ozymertynibu w obecnie refundowanym wskazaniu.

Podsumowując spośród pacjentów z NDRP, z mutacją T790M genu EGFR, w których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w ramach III lub kolejnych linii leczenia można wyróżnić 4 grupy chorych, różniące się zastosowanym wcześniej schematem leczenia:

- grupa 1 – pacjenci leczeni EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) **w I linii leczenia**, u których w II linii leczenia zastosowano chemioterapię (w tym włączając pacjentów z mutacją T790M potwierdzoną po niepowodzeniu leczenia I linii, u których w II linii leczenia **nie stosowano ozymertynibu**, niezależnie od przyczyny),
- grupa 2 – pacjenci, u których w I linii leczenia zastosowano chemioterapię, a następnie wystąpiło niepowodzenie leczenia II linii z zastosowaniem EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib),



- grupa 3 – pacjenci, po przebytych co najmniej dwóch liniach leczenia, u których **dotychczas nie stosowano EGFR-TKI**, w przypadku tej grupy ozymertynib byłby pierwszym stosowanym EGFR-TKI (pacjenci stosujący chemioterapię lub inne leki w I i II linii leczenia);
- grupa 4 – pacjenci po przebytej I lub II linii leczenia z zastosowaniem TKI-EGFR, którzy następnie otrzymali kilka linii chemioterapii.

Zgodnie z wskazaniami ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania ekspertów klinicznych, ewentualne zastosowanie ozymertynibu w przypadku grupy 3 i grupy 4 będzie marginalne, ponieważ opisane w ramach tych grup sekwencje zastosowanego leczenia w polskiej praktyce klinicznej zdarzają się bardzo rzadko. Największą grupę pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do leczenia ozymertynibem w III lub kolejnych liniach leczenia stanowią pacjenci z grupy 1, u których zastosowano EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) w I linii leczenia, a w II linii leczenia zastosowano chemioterapię. Ankietowani eksperci wskazują, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi sytuacja, w której pacjenci w I linii leczenia otrzymują chemioterapię, a następnie w II linii leczenia EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib) nie powinna mieć miejsca. Wszyscy pacjenci w momencie postawienia diagnozy NDRP powinni mieć przeprowadzoną pełną diagnostykę w zakresie mutacji w obrębie genu *EGFR*, a w przypadku stwierdzenia mutacji aktywujących genu *EGFR* wdrożone najbardziej optymalne leczenie z zastosowaniem TKI-EGFR. Sytuacja, w której pacjenci z NDRP z obecnymi mutacjami w obrębie genu *EGFR* nie otrzymają terapii TKI-EGFR w ramach leczenia I rzutu jest niedoskonałością systemu opieki zdrowotnej i może wystąpić w przypadku całkowitego zaniechania diagnostyki genu *EGFR* przez lekarza lub bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik takiego badania przy konieczności natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Ewentualnie, takie postępowanie terapeutyczne może mieć miejsce w przypadku chorych z pierwotną pojedynczą mutacją T790M (wszystkich chorych z mutacjami w genie *EGFR*) lub insercjami w eksonie 20 genu *EGFR*, jednak takie przypadki w Polsce mogą się nie zdarzyć lub będą pojedyncze w ciągu roku (szczegółowy opis opinii ankietowanych ekspertów klinicznych przedstawiono w rozdz. 9.9). Na nieprawidłowość postępowania, w którym u pacjentów z mutacjami w genie *EGFR* nie są stosowane TKI-EGFR w leczeniu I rzutu wskazują również opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (w przypadku pacjenta, z obecną mutacją T790M, którego leczono z zastosowaniem: I linia - cisplatyna+winorelbina, II linia - docetaksel, III linia – afatynib). Eksperti jednoznacznie wskazują, że pacjent dla którego wnioskowana farmakoterapia była przedmiotem oceny w procedurze RDTL nie był leczony prawidłowo i że taka sytuacja nie powinna się powtórzyć w praktyce klinicznej [91].

Jakkolwiek chorzy z wymionych grup nie mają dostępu do leczenia ozymertynibem w programie lekowym to dostęp takowy uzyskują w ramach RDTL – pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT nr. 55/2020 [42]. W związku z faktem, że finansowanie w ramach RDTL jest w pełnej cenie to Minister Zdrowia wezwał Wnioskodawcę do złożenia wniosku o objęcie refundacją ozymertynibu w 3 i kolejnych liniach leczenia celem przeprowadzenia negocjacji.

Uwzględniając zalecenia światowych grup ekspertów, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce, a przede wszystkim opinie polskich ekspertów klinicznych (ankietowanych zarówno przez AOTMiT [85], jak i na potrzeby przygotowania niniejszego opracowania), które w najlepszym stopniu odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną, **odpowiednim komparatorem do porównania z produktem leczniczym Tagrisso® (ozymertynib) stosowanym w trzeciej i kolejnych liniach leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji aktywującej genu *EGFR* oraz mutacji T790M w genie *EGFR* będzie chemioterapia:**

- zgodnie z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina,

- natomiast światowe wytyczne praktyki klinicznej [65], [64], [31] wskazują również możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (brak możliwości precyzyjnego wskazania, jaki konkretnie schemat dwulekowej chemioterapii zostanie zastosowany, ponieważ wybór chemioterapeutyka w dużej mierze zależy od wcześniej stosowanych schematów leczenia).

Poszerzenie wiedzy na temat mutacji leżących u podstaw niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) pozwoliło na rozwój i udoskonalanie terapii celowanych, ukierunkowanych na specyficzne zaburzenia genetyczne. Ozymertynib jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptors*, EGFRs) z obecną mutacją aktywującą w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości na leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacją T790M warunkującą oporność na EGFR-TKI [2], [38]. **Ozymertynib ze względu na unikalny, podwójny mechanizm działania zaliczany jest do EGFR-TKI trzeciej generacji; w przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej (erlotynibu, gefitynibu) i drugiej generacji (afatynibu) nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym EGFR, ale nie z prawidłowym (dzikim) wariantem EGFR, co wpływa na lepszy profil bezpieczeństwa terapii [38]. W badaniach przedklinicznych wykazano, że w porównaniu ze standardowymi EGFR-TKI 1. i 2 generacji, ozymertynib w większym stopniu przenika przez barierę krew-mózg, co może być szczególnie użyteczne w terapii niezwykle trudnych do leczenia przerzutów NDRP do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [33].**

Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w lutym 2016 roku, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR [2]. W czerwcu 2018 roku, z uwagi na pozytywne wyniki badania o akronimie FLAURA, wskazanie rejestracyjne zostało rozszerzone o leczenie I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* [2], [39].

Wyniki badań AURA2 i AURAex wskazują, że ozymertynib stosowany u pacjentów z NDRP i potwierdzoną mutacją T790M w genie EGFR, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującego stosowanie w co najmniej jednej linii leczenia inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR, pozwala uzyskać:

- **OS wynoszące 26,8 miesięcy** (mediana, populacja ogólna);
- **OS w subpopulacji pacjentów, stosujących ozymertynib w  $\geq$ III linii leczenia wynoszące 26,8 miesięcy (mediana, 95%CI: 22,1-29,9 miesięcy);**
- **PFS wynoszące 9,9 miesięcy; 95%CI: 9,5; 12,3 miesięcy** (mediana, populacja ogólna);
- **ORR na poziomie 66%** (262 z 398 pacjentów; 95% CI: 61%-70%).
- **kontrolę choroby w przypadku 91% pacjentów** (361 z 398 pacjentów; 95%CI: 87%-93%),
- **poprawę jakości życia** [2], [79], [80].

Z kolei wyniki randomizowanego badania Nie i wsp. 2018 [90] wskazują, że ozymertynib stosowany w III linii leczenia u pacjentów z NDRP i potwierdzoną mutacją T790M w genie EGFR, w porównaniu do docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem, pozwalał uzyskać:

- **istotnie statystycznie ( $p<0,001$ ) dłuższe PFS** (HR=0,23; 95% CI: 0,12–0,38); **mediana PFS wyniosła 10,20 miesiąca** w grupie stosującej ozymertynib i 2,95 miesiąca w grupie stosującej docetaksel + bewacyzumab,
- brak różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie OS (HR=0,79; 95% CI: 0,38–1,61;  $p = 0,551$ ); **mediana OS wyniosła 15,65 (95%CI: 10,35; 11,96) miesięcy** w grupie stosującej ozymertynib i 15,29 (mediana 95%CI: 9,86; 11,25) miesięcy w grupie stosującej docetaksel + bewacyzumab - interpretując ten wynik, należy mieć na uwadze fakt, że brak różnic może być spowodowany efektem cross over – czyli przejściem wszystkich pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia docetakselem z bewacyzumabem do grupy stosującej ozymertynib;
- **ORR na poziomie 61,6% (95% CI: 55,5–67,7)** w grupie stosującej ozymertynib i 8,3% (95% CI: 1,3–15,3) w grupie stosującej docetaksel + bewacyzumab – istotna statystycznie przewaga ozymertynibu ( $p<0,001$ ).

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Ozymertynib jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a terapia charakteryzuje się niską częstością występowania zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia [79]. Najczęstszymi, prawdopodobnie związanymi przyczynowo, zdarzeniami niepożądanymi były: wysypka (42%), biegunka (39%), suchość skóry (32%) i zanokcica (32%). Większość z tych zdarzeń niepożądanych charakteryzuje się łagodnym nasileniem (stopień 1 lub 2) i jest łatwa do opanowania [79].

**Do tej pory (październik 2020) żadna z agencji oceny technologii medycznych nie wydała opinii dotyczących refundacji ozymertynibu w terapii III i kolejnych liniach dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością mutacji T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Jednak, kanadyjska agencja CADTH [47], szkocka agencja SMC [50] oraz niemiecka agencja G-BA [56] rekomendują finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*; instytucje te w swoich rekomendacjach nie sprecyzowały linii leczenia, w której miałyby być stosowany ozymertynib. W związku z powyższym, należy przypuszczać, że rekomendacja dotyczy również zastosowania ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia.**

**Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT rekomendują (październik 2020) finansowanie ze środków publicznych ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso [41], [42].**

Obecnie (luty 2021) produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ: B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C34”, w terapii pierwszej linii pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca, u których występuje mutacja w genie *EGFR* lub w terapii drugiej linii u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem (stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) z obecną mutacją T790M w genie *EGFR* [25], a więc we wskazaniu innym niż wnioskowane (leczenie trzeciej i kolejnych linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia).

**Podsumowując, pomimo skuteczności terapii standardowymi EGFR-TKI, znaczna większość pacjentów nabywa oporność na leczenie w ciągu średnio 9-13 miesięcy [9], [102]. Najczęstszą przyczyną oporności (49%-60%) jest wystąpienie mutacji T790M genu *EGFR* [9], [103], [104]. W przypadku takich pacjentów standardem postępowania jest podanie ozymertynibu [87]. Na podstawie informacji uzyskanych od ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania ekspertów klinicznych ustalono, że stan kliniczny wskazany we Wniosku wynika jedynie z braku możliwości wdrożenia zalecanego schematu leczenia pacjentów z NDRP (wystąpienie nieplanowanych przeszkód uniemożliwiających zastosowanie EGFR-TKI starszej generacji w I linii czy ozymertynibu w II linii - np. brak możliwości przeprowadzenia testu na obecność mutacji w genie *EGFR* przed rozpoczęciem leczenia celowanego, czy opóźnione wyniki testów genetycznych przy pogarszającym się stanie klinicznym pacjenta). W związku z powyższym, objęcie refundacją ozymertynibu w ramach III i kolejnych linii leczenia zapewniłoby chorym, u których z różnych przyczyn nie zastosowano wcześniej prawidłowego schematu leczenia, dostęp do ukierunkowanej terapii. Wyniki badania REFLECT potwierdzają, że w rzeczywistej praktyce klinicznej większość pacjentów (około 75%), która przerwała leczenie I rzutu, jest badana pod kątem obecności mutacji T790M (u 40% z przebadanych uzyskano wynik pozytywny). Dodatkowo, wyniki uzyskane w badaniu REFLECT wskazują na coraz częstsze stosowanie ozymertynibu w ramach drugiej linii leczenia pacjentów z NDRP z obecną mutacją T790M, niestety równocześnie jednak potwierdzają, że niewielki odsetek pacjentów wymaga zastosowania ozymertynibu w ramach III i kolejnych linii leczenia [87]. W związku z powyższym ozymertynib**

---

**stanowi obecnie najlepszą opcję terapeutyczną w III i kolejnej linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.**

Na skutek pozytywnej opinii zarówno Rady Przejrzytości jak i Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem uwzględnienia wskazanych w opinii kryteriów klinicznych [42],[43], chorzy z populacji docelowej (wskazanej w niniejszej analizie) mają dostęp do leczenia ozymertynibem, jednak ponoszą pełny koszt zakupu leku. Dlatego Minister Zdrowia wezwał podmiot odpowiedzialny (AstraZeneca) do przedłożenia wniosku refundacyjnego dla ozymertynibu w analizowanym wskazaniu.

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii, w trzeciej i kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z obecnością mutacji T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu.

W Analizie Problemu Decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Tagrisso®, ozymertynib w formie tabletek powlekanych) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej (ozymertynibu) i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących ozymertynibu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), dla ocenianej technologii lekowej (ozymertynib; produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanej w monoterapii w trzeciej i kolejnych liniach leczenia, stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z potwierdzoną mutacją T790M w genie kodującym EGFR, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia NDRP z mutacją aktywującą w genie *EGFR* [1].

Populację zgodną z zarejestrowanym wskazaniem dla ocenianej technologii lekowej (ozymertynib; produkt leczniczy Tagrisso®) stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR [2]. Należy zaznaczyć, że ChPL nie wprowadza żadnego ograniczenia do stosowania analizowanej interwencji w określonej linii leczenia. W związku z tym populacja analizowana w niniejszym wniosku mieści się we wskazaniu rejestracyjnym.

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [1] oraz w odpowiedzi na wezwanie Ministra Zdrowia do przedłożenia wniosku refundacyjnego, wydanego na skutek opinii AOTMiT wskazującej na zasadność finansowania ze środków publicznych ozymertynibu w ramach III i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z potwierdzoną mutacją T790M genu *EGFR*.

**Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego Programu lekowego oraz kryteria zakończenia udziału w programie [1].**

Kryteria włączenia
<p><b>1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia trzeciej i kolejnych linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i>) - ozymertynib (mutacja T790M w genie <i>EGFR</i>)</b></p> <p>1.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</li> <li>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, lub</li> <li>c) raka niedrobnokomórkowego NOS;</li> </ol> <p>1.2. Progresja po wcześniejszym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>;</p> <p>1.3. Obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem aktualnych kryteriów wg RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. W przypadku obecności przerzutów w OUN brak istotnych klinicznie objawów neurologicznych albo potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>1.6. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>1.7. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>1.8. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiąższowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);</p> <p>1.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. Czynność nerek umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.11. Czynność wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.14. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, których leczenie było prowadzone w ramach innych sposobów finansowania terapii, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>



### Kryteria włączenia

Do programu włącza się pacjentów leczonych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), o ile nie zachodzą przeciwwskazania do kontynuowania terapii.

### Określenie czasu leczenia w programie

- 2.1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:
- a) z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3.
- oraz
- b) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.
- 2.1.1. Stosowanie ozymertynibu (w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 2.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):
- a) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
  - b) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni);
- 2.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnych kryteriów RECIST 1.1.:
- a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);
  - b) zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia - USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku wystąpienia oligoprogresji i jednoczesnej kontroli pozostałych zmian możliwa jest kontynuacja leczenia z wykorzystaniem ozymertynibu po zastosowaniu miejscowego postępowania (radioterapia, chirurgia).
- W przypadku pojawienia się przynajmniej jednej – nowej – zmiany w obrębie OUN u chorych leczonych ozymertynibem, dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią. Wówczas – w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN – zaleca się przerwanie leczenia ozymertynibem).

### Kryteria wyłączenia z programu

- 3.1. Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według aktualnych kryteriów RECIST 1.1., z wyjątkiem wystąpienia oligoprogresji i jednoczesnej kontroli pozostałych zmian możliwa jest kontynuacja leczenia z wykorzystaniem ozymertynibu po zastosowaniu miejscowego postępowania (radioterapia, chirurgia);
- 3.2. Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 3.3. Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według aktualnej klasyfikacji CTC-AE (ang. common terminology criteria for adverse events);
- 3.4. Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnej klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE);
- 3.5. Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;
- 3.6. Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;
- 3.7. Przerwanie stosowania ozymertynibu dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;
- 3.8. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 3.9. Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).

### Schemat dawkowania leków w programie

Dawkowanie ozymertynibu w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

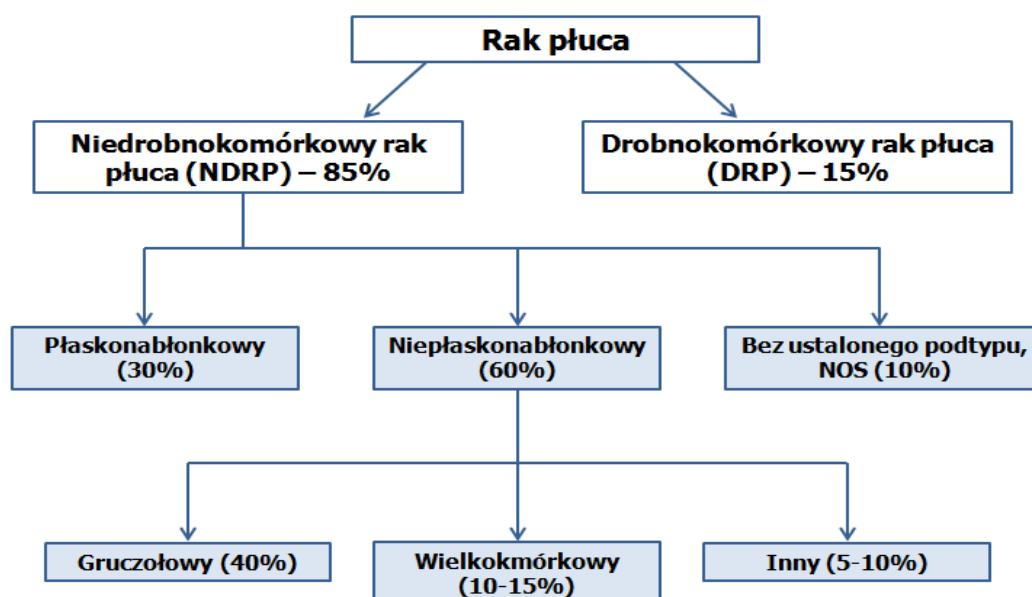
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*); RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); USG – ultrasonografia; TK - tomografia komputerowa; CTC-AE – kryteria klasyfikacji działań/zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; OUN – Ośrodkowy Układ Nerwowy.

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyścielających drogi oddechowe [3], [4]. Wyróżnia się następujące podstawowe typy histologiczne raka płuca (Rysunek 1):

- drobnokomórkowy rak płuca (DRP; ang. *small-cell lung carcinoma*; SCLC), stanowiący około 15% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych płuca. DRP charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem klinicznym – szybkim wzrostem oraz wczesnym rozsiewem do węzłów chłonnych i odległych narządów; zachorowalność wykazuje silny związek z paleniem tytoniu;
- niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung carcinoma*; NSCLC), stanowiący około 85% wszystkich nowotworów złośliwych płuca; w obrębie którego wyróżnia się:
  - raka płaskonabłonkowego, stanowiącego około 30% przypadków – nowotwór ten lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach; silnie związany z paleniem tytoniu; jego rozwój poprzedzony jest stanami przednowotworowymi, między innymi dysplazją nabłonka oddechowego;
  - raka niepłaskonabłonkowego, stanowiącego około 60% przypadków, w obrębie którego wymienia się:
    - raka gruczołowego – najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, w obwodowych częściach płuc, w mniejszym stopniu związany z paleniem tytoniu niż rak płaskonabłonkowy; stosunkowo często występuje u kobiet;
    - raka wielkokomórkowego – lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, czasem w obwodowych częściach płuc; przebieg kliniczny jest podobny do gruczolakoraka;
    - inne raki;
  - raka płuca bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*) [4], [5].





Rysunek 1. Podstawowy podział histologiczny raka płuca [5].

Szczegółową klasyfikację histopatologiczną NDRP wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2015 roku [5] zaprezentowano w Aneksie, w rozdziale 9.1, Tabela 19.

Dodatkowo wyróżnia się rzadkie nowotwory płuc (<5%): rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego [7].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje niedrobnokomórkowego raka płuca pod kodem ICD-10 C34, obejmującym nowotwory złośliwe oskrzela i płuca [6]:

- C34.0 – oskrzela głównego;
- C34.1 – płatu górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego;
- C34.2 – płatu środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego;
- C34.3 – płatu dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego;
- C34.8 – przekraczające granice oskrzela i płuca;
- C34.9 – oskrzela lub płuca, nieokreślone.

## 2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA

Rak płuca najprawdopodobniej rozwija się z komórki macierzystej posiadającej zdolność do wielokierunkowego różnicowania się w normalnych warunkach do komórek wyścielających drogi

oddechowe, pneumocytów I lub II rzędu. Pod wpływem działania substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplastji lub transformacji nowotworowej [7].

W komórkach raka płuca obserwowane są zaburzenia molekularne, w szczególności:

- mutacje genów supresorowych, odpowiedzialnych za hamowanie nadmiernej proliferacji komórek:
  - genu TP53;
  - genu RB (retinoblastomy);
  - genu p16;
- mutacje protoonkogenów – kodujących białka regulatorowe cyklu komórkowego, białka uczestniczące w procesach apoptozy czy białka pełniące w komórce inne ważne funkcje, np. tworzenie kanałów jonowych:
  - protoonkogenów z rodziny MYC - c-MYC, N-MYC, L-MYC;
  - protoonkogenów z rodziny RAS – KRAS, HRAS, NRAS;
  - rearanżacje genu kinazy anaplastycznego chłoniaka (ALK; ang. *anaplastic lymphoma kinase*);
- nadekspresja receptorów dla czynników wzrostu i angiogenezy oraz mutacje w kodujących je genach:
  - mutacje genu *EGFR* kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*);
  - nadekspresja receptorów dla VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego), FGFR (fibroblastycznego czynnika wzrostu);
- mutacje genów związanych z procesem apoptozy:
  - z nadekspresją antyapoptotycznego białka Bcl-2;
  - z nasiloną ekspresją receptora zaprogramowanej śmierci PD-1;
- zwiększenie aktywności telomerazy [8].

**Tabela 2. Częstość występowania wybranych zmian genetycznych w niedrobnokomórkowym raku płuca [4].**

Gen	Zmiana	Odsetek w niedrobnokomórkowym raku płuca
<b>KRAS</b>	Mutacja	15-25%
<b>EGFR1</b>	Amplifikacja	20%
<b>EGFR</b>	Mutacja	10-15%
<b>ALK</b>	Rearanżacja	3-7%
<b>HER2</b>	Mutacja	2-4%
<b>NRAS</b>	Mutacja	1%

#### *Mutacje genu EGFR*

Zaburzenia funkcji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) są ważnym elementem w patogenezie raka płuca. Mutacje genu *EGFR* występują u 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej

z nowotworem złośliwym płuc [4]. W populacji polskiej mutacje w genie *EGFR* stwierdza się u 7,5-8,5% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy [75].

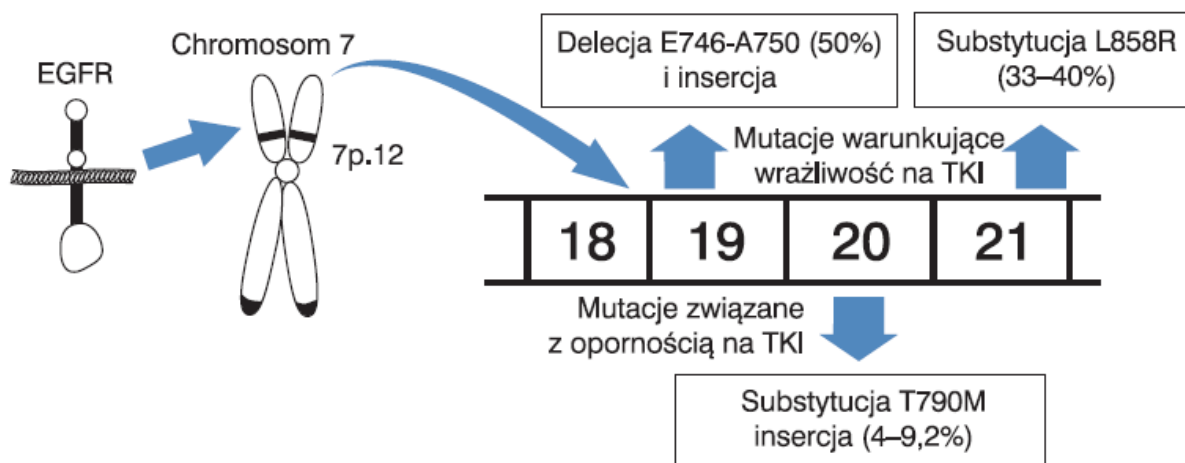
EGFR należy do nadrodziny receptorów ErbB (HER) i składa się z:

- części zewnątrzłonowej, odpowiedzialnej za wiązanie ligandu;
- części śródbłonowej;
- części wewnątrzłonowej, posiadającej aktywność kinazy tyrozynowej i stanowiącej składową szlaku sygnałowego prowadzącego do jądra komórkowego [8].

Spśród wielu mutacji genu *EGFR* znaczenie kliniczne mają mutacje aktywujące, zlokalizowane na ramieniu krótkim chromosomu 7, w eksonach 18-21, kodujących domenę wewnątrzkomórkową receptora, które powodują ciągłe pobudzanie kinazy tyrozynowej i dają sygnał do dalszej proliferacji komórki (Rysunek 2):

- delecje w eksonie 19. (delecja E746-A750) lub insercja w eksonie 19.;
- mutacje punktowe w eksonie 21. (najczęściej L858R).

Mutacje te występują częściej w NDRP o typie gruczołowym, u płci żeńskiej oraz u osób niepalących. Ponadto jednocześnie z mutacjami L858R lub delecją eksonu 19, **w eksonie 20. genu *EGFR* mogą pojawić się mutacje warunkujące oporność na leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) *EGFR* np. T790M czy insercje** [8], [60].



Rysunek 2. Główne mutacje w domenie kinazy tyrozynowej w obrębie genu *EGFR* według Potempy i wsp. 2014 [8]. TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

**Mutacja T790M w eksonie 20 genu *EGFR* jest stosunkowo rzadka, częstość jej występowania wśród mutacji *EGFR* oszacowano na 2% *de novo* (tj. pierwotnie, przed wdrożeniem leczenia *EGFR*-TKI) [77].**

**Natomiast wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszych generacji stosowanych jako I linia leczenia NDRP, obecność tej mutacji stwierdza się u [REDACTED] [REDACTED] zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania. Mutacja T790M jest najczęstszym mechanizmem nabytej oporności na leczenie za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI w zaawansowanym stadium NDRP i stanowi 50-60% wszystkich przypadków oporności [9].**

Z powodu nabycia mutacji T790M większość pacjentów z zaawansowanym NDRP i z mutacjami aktywującymi w genie EGFR rozwija oporność na EGFR-TKI stosowane w ramach I linii leczenia w ciągu średnio 9-12 miesięcy [9]. Do rzadkości należą przypadki pojawienia się mutacji T790M przed rozpoczęciem leczenia preparatami z grupy EGFR-TKI – szacuje się, że opisana sytuacja dotyczy około 2% pacjentów z mutacjami genu *EGFR* [60]. Jednak z drugiej strony, coraz częściej sugeruje się, że mutacja T790M jest pierwotnie obecna w pewnym niewielkim odsetku komórek nowotworowych, które są selekcjonowane w wyniku terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR, przy równoczesnej eliminacji klonów komórkowych z częstymi mutacjami w genie EGFR. W związku z tym mutacja T790M nie jest wykrywana jako pojedyncza nieprawidłowość genu EGFR, ale współistnieje z innymi mutacjami tego genu (zwykle L858R). W badaniach *in vitro* wykazano, że komórki ze współwystępowaniem mutacji T790M i L858R są wprowadzane na drogę apoptozy w wyniku działania erlotynibu lub gefitynibu w stężeniu wielokrotnie wyższym niż w przypadku komórek wyłącznie z mutacją L858R [76].

W przypadku chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP, podczas kwalifikacji do terapii EGFR-TKI, należy ocenić obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu EGFR (aktywujących i odpowiadających za oporność). Ocenę genu EGFR w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej). W przypadku wystąpienia niepowodzenia leczenia EGFR-TKI I lub II generacji zalecane jest ponowne pobranie materiału biologicznego i przeprowadzenie oceny występowania mutacji T790M w genie EGFR (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR) [3].

#### Czynniki ryzyka zachorowania na raka płuca:

- palenie tytoniu – czynnik o największym znaczeniu; szacuje się, że około 87% przypadków zachorowań na raka płuca jest związanych z paleniem papierosów. Liczne substancje znajdujące się w dymie tytoniowym posiadają udowodnione działanie rakotwórcze, między innymi benzopiren i dibenzoantracen. Ryzyko zachorowania na raka płuca rośnie wraz z czasem trwania nałogu i liczbą wypalanych dziennie papierosów. Bierni palacze tytoniu, czyli osoby niepalące, ale narażone na dym tytoniowy również są narażone na zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwora złośliwego płuca;

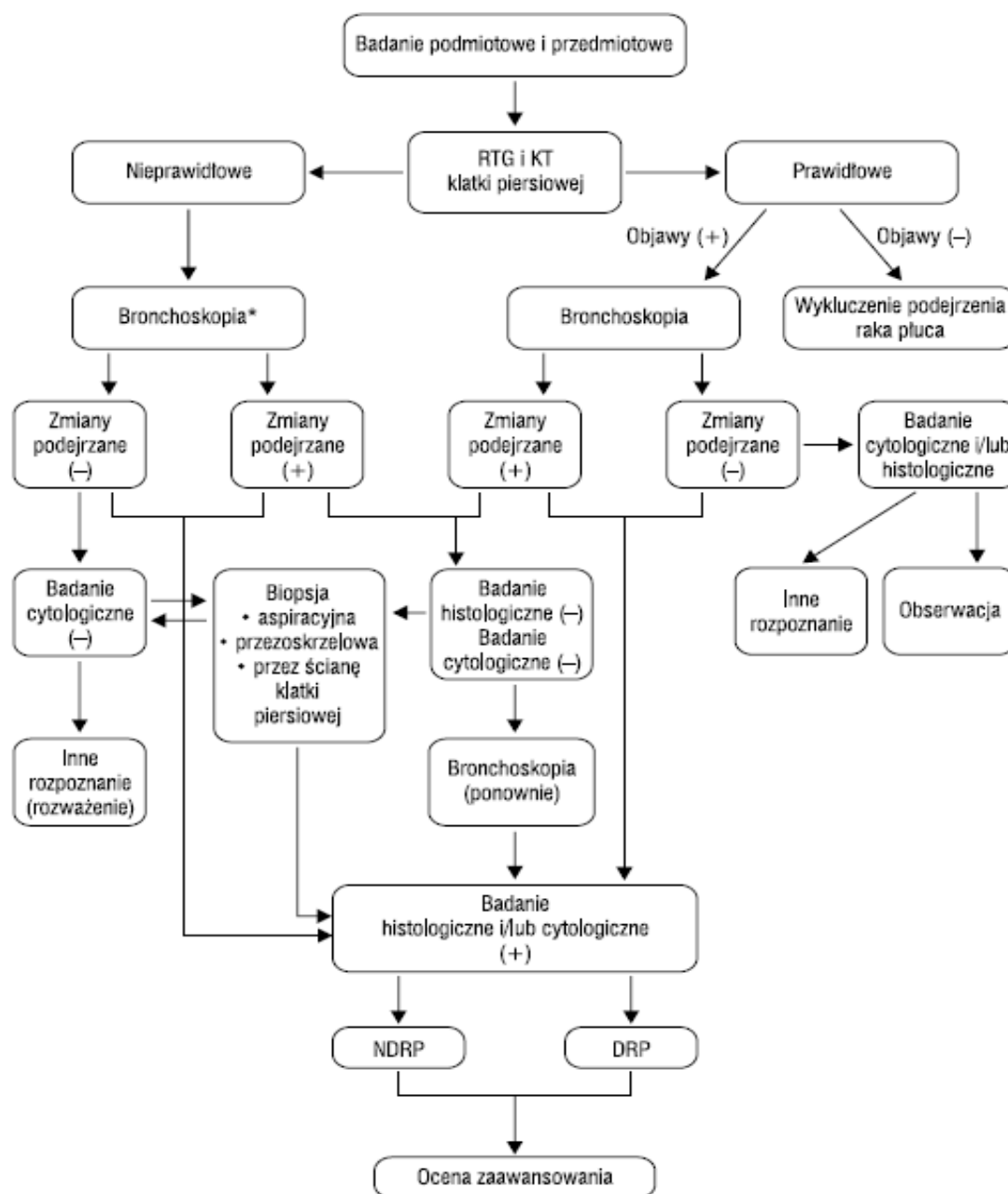
- narażenie na kancerogenne substancje chemiczne i pierwiastki promieniotwórcze – do najsilniejszych substancji kancerogennych zalicza się azbest, chrom, arsen, krzemionkę, a do pierwiastków promieniotwórczych – radon;
- zanieczyszczenie środowiska – w szczególności zanieczyszczenia powietrza; ryzyko zachorowania na raka płuca jest wyższe w silnie uprzemysłowionych regionach;
- uwarunkowania genetyczne – z badań wynika, że około 8% zachorowań na nowotwory płuca ma podłoże dziedziczne; u krewnych osób z rakiem płuca ryzyko zachorowania wzrasta 2-4 krotnie;
- wiek – większość nowotworów złośliwych płuca występuje po 50. roku życia; największe ryzyko wystąpienia raka płuca występuje u mężczyzn w ósmej dekadzie życia, natomiast w przypadku kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia;
- wcześniej przebyte nowotwory – przerzuty do płuc u osób, które wcześniej były leczone z powodu innego nowotworu; najczęściej przerzuty do płuc dają: rak nerki, piersi, jelita grubego, czerniak, mięsaki kości i tkanek miękkich [10].

## **2.3. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA**

### **2.3.1. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE**

Kompleksowa diagnostyka raka płuc powinna obejmować [3] (Rysunek 3):

- badanie podmiotowe;
- badanie przedmiotowe;
- ocenę stanu sprawności pacjenta;
- badanie obrazowe;
- badanie endoskopowe,
- badania laboratoryjne;
- ocenę patomorfologiczną i molekularną;
- ocenę stopnia zaawansowania choroby;
- ocenę wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego [3].



Rysunek 3. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku raka płuca zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku (aktualizacja 17.05.2019 r.) [3]. NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; DRP – drobnokomórkowy rak płuca; RTG - rentgenografia; KT – tomografia komputerowa.

### Badanie podmiotowe

Rak płuca jest nowotworem, w którym objawy występują najczęściej dosyć późno. W przypadku podejrzenia raka płuca celem badania podmiotowego jest zebranie dokładnego wywiadu, ocena narażenia na dym tytoniowy (czynnego lub biernego), ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych oraz danych na temat występowania nowotworów w rodzinie [3].

### Badanie przedmiotowe

Występowanie asymetrycznych objawów w badaniu przedmiotowym układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem raka płuca jest bezwzględnym wskazaniem do przeprowadzenia dalszej diagnostyki.

U osób z podejrzeniem raka płuca należy zwrócić uwagę na występowanie w badaniu przedmiotowym objawów:

- związanych ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia piersiowego, odgłosu opukowego lub szmeru pęcherzykowego oraz osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęętym oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji;
- powiększenia węzłów chłonnych, w szczególności nadobojczykowych;
- obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego);
- obecność płynu w worku osierdziowym i naciekanie mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);
- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, nasilona duszność, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych);
- powiększenia wątroby;
- bólesności uciskowej w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- paranowotworowych;
- ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- obniżenia masy ciała względem wartości należnej [3].

### Ocena stanu sprawności pacjenta

Ocenę stanu sprawności pacjenta przeprowadza się przy zastosowaniu skali WHO lub ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) [3]. W pięciostopniowej skali WHO/ECOG (Aneks, Rozdział 9.2., Tabela 21) wyższy wynik wskazuje na większe upośledzenie sprawności pacjenta wskutek obecności objawów chorobowych; stopień 0. oznacza pełną sprawność fizyczną i brak objawów choroby, natomiast stopień 5. – zgon [11].

### Badania obrazowe

W diagnostyce raka płuca mają zastosowanie badania rentgenograficzne (RTG), tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR) czy pozytonowa emisyjna tomografia w połączeniu (PET) z tomografią komputerową.

Podejrzanie raka płuca powinno nasuwać zwłaszcza stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu RTG klatki piersiowej w projekcjach tylnoprzodnej i bocznej:

- cienia okrągłego (zmiany całkowicie litej, zmiany częściowo litej lub obrazu tzw. mlecznej szyby);
- zmiany zarysu wnęki płuc;
- zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma);
- zmiany naciekowej;
- wysięku w jamie opłucnej.

Z uwagi na zróżnicowanie zmian radiograficznych w przebiegu raka płuca oraz możliwe umiejscowienie nowotworu w okolicach o ograniczonej dostępności, prawidłowy wynik badania RTG nie wyklucza całkowicie choroby. U wszystkich pacjentów z niepokojącymi objawami zaleca się wykonanie TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej do poziomu nadnerczy, z użyciem środka cieniującego. W niektórych sytuacjach przeprowadza się MR klatki piersiowej, który jest użyteczny do określenia stanu okolicznych struktur (np. szczytów płuca, przepony, dużych naczyń krwionośnych).

Badanie PET w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK) jest pomocne w przypadku obecności w miąższu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy przekraczającej 1 cm gdyż ułatwia rozróżnienie zmian łagodnych od złośliwych oraz określa wskazania do wykonania innych badań lub obserwacji. Badanie PET-TK ma największą czułość w ocenie stanu układu chłonnego śródpiersia i wykrywaniu odległych przerzutów, dzięki czemu ułatwia ocenę rozległości nowotworu przed zabiegiem chirurgicznym lub radioterapią. Z uwagi na to, że zmiany w zakresie węzłów chłonnych mogą występować nie tylko w przebiegu raka płuc ale i innych schorzeń z reakcją zapalną (np. sarkoidozą, gruźlicą), w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku w badaniu PET-TK niezbędna jest mikroskopowa weryfikacja nowotworowego zajęcia węzłów chłonnych przy zastosowaniu ultrasonograficznej bronchofiberoskopii śródoskrzelowej, śródprzełykowej lub mediastinoskopii.

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją miąższu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radykalną RCHT; pozostali chorzy — jedynie w przypadku obecności podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty [3].



### Badania endoskopowe

Badanie bronchofiberoskopowe jest wskazane u osób z podejrzeniem raka płuca, ponieważ: jest niezbędne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego (w tym radykalnego); daje możliwość uzyskania materiału cytologicznego lub histologicznego; jest pomocne w ocenie zaawansowania raka. Wartość diagnostyczna bronchofiberoskopii jest istotnie mniejsza w diagnostyce zmian obwodowych. W przypadku zmian centralnych, podczas biopsji śródoskrzelowej należy pobrać przynajmniej 5 wycinków. Zaleca się jednoczesne wykonanie biopsji, wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn oskrzelowych, co pozwala uzyskać czułość oceny cyto- i histologicznej w granicach 80%.

Przezoskrzelowa biopsja igłowa — obecnie wykonywana podczas zabiegów EBUS lub EUS — służy przede wszystkim ustaleniu rozpoznania i ocenie stopnia zaawansowania (czułość w przypadku NDRP — 60–80%). Wykonuje się ją przy użyciu długich ( $\geq 13$  cm) igieł cytologicznych (zwykle 20–22 G) lub histologicznych (np. 19 G). Zalecane jest pobranie przynajmniej dwóch próbek z każdej lokalizacji [3].

### Badania laboratoryjne

W ramach wstępnej diagnostyki niezbędne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych:

- morfologii krwi z rozmazem i oceną układu krzepnięcia;
- badań biochemicznych (stężenie w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i LDH);
- ogólnego badania moczu.

Inne badania laboratoryjne przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań [3]. U chorych z rakiem płuca odnotowuje się zwiększenie stężenia niektórych markerów nowotworowych w surowicy, w tym:

- antygenu rakowo-płodowego (CEA), który występuje we wszystkich postaciach raka;
- fragmentu CK 19 cytokeratyny (CYFRA 21.1), typowego dla raka płaskonabłonkowego;
- swoistej enolazy neuronowej (NSE), charakterystycznej dla raka drobnokomórkowego.

Należy przy tym zaznaczyć, że kliniczna przydatność powyższych parametrów jest ograniczona, a ich stężenie związane jest z masą nowotworu [7].

### Ocena patomorfologiczna i molekularna

#### *Ocena patomorfologiczna*

Cele badania patomorfologicznego w diagnostyce raka płuca obejmują ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego.

Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują:

- histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie bronchofiberoskopii;
- cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli;
- histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku.

Należy dążyć do wykonywania badania histologicznego (np. w przypadku biopsji przez ścianę klatki piersiowej — użycie grubej igły), ponieważ uzyskanie materiału tkankowego pozwala często dokładniej określić typ i podtyp nowotworu oraz ułatwia rozszerzenie zakresu badań molekularnych (szczególnie znaczenie w przypadku wyboru leczenia systemowego poprzedzającego leczenie miejscowe oraz u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego). Dobry jakościowo i prawidłowo zabezpieczony materiał cytologiczny umożliwi również wiarygodne ustalenie typu i podtypu nowotworu oraz wykonanie badań molekularnych.

Jeżeli nie można uzyskać materiału do badania patomorfologicznego za pomocą wymienionych wcześniej metod podstawowych, zastosowanie mogą mieć:

- biopsja węzłów chłonnych śródpiersia z użyciem EBUS lub EUS;
- cytologiczne badanie płwociny (badanie o niskiej czułości i stosowane wyłącznie, gdy nie można wykonać bronchoskopii lub biopsji przez ścianę klatki piersiowej);
- badanie cytologiczne wysięku opłucnowego i/lub biopsja opłucnej;
- biopsja obwodowych węzłów chłonnych;
- mediastinoskopia;
- mediastinotomia;
- bronchofiberoskopia fluorescencyjna z biopsją;
- kriobiopsja;
- torakoskopia;
- biopsja ogniska przerzutowego;
- torakotomia (po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości).

Przed planowanym leczeniem konieczne jest ustalenie rozpoznania patomorfologicznego. W przypadkach uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo obecności nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego [3].

### *Diagnostyka molekularna*

Współczesna diagnostyka raka płuca obejmuje również badania molekularne. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie, a w przypadku materiału cytologicznego wskazane jest „zatopienie” materiału cytologicznego w bloku parafinowym. Alternatywą dla badania molekularnego z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny obecnego w osoczu krwi wolnego DNA (cfDNA, *circulating free DNA*), tzw. biopsja płynna. Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu EGFR (aktywujących i odpowiadających za oporność), które de novo występują u odpowiednio 10–15% i 1% chorych. Ocenę genu EGFR w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej). **W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności mutacji T790M w genie *EGFR* (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR).** Ocena stanu genu KRAS nie jest konieczna, ponieważ jego stan nie wpływa na wybór metody leczenia systemowego.

U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP bez obecności mutacji aktywujących w genie EGFR należy przeprowadzić ocenę genów ALK i ROS1 w celu wykrycia rearanżacji, które występują — odpowiednio — u 3–5% i 1% chorych. Obecność rearanżacji w obu genach należy potwierdzić metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ. Wskazane jest jednak wstępne wyselekcjonowanie chorych na podstawie oceny ekspresji białek fuzyjnych ALK i ROS1 metodą IHC. Obecność rearanżacji genu ALK lub ROS1 jest wskazaniem do zastosowania kryzotyribu lub innych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK. Obecnie do praktyki wprowadza się metodę sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *new generation sequencing*), która umożliwia jednoczasową ocenę stanu wielu genów i skraca czas wykonania badań molekularnych. Złożoność i trudności interpretacyjne powodują, że badanie NGS powinno być wykonywane jedynie w laboratoriach o udokumentowanym doświadczeniu w tym zakresie. Optymalna i zalecana jest równoczesna ocena istotnych klinicznie biomarkerów wykonana na podstawie jednego skierowania lekarskiego [3].

### Ocena zaawansowania raka płuc

W celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu używa się powszechnie klasyfikacji TNM (ang. *tumor, nodus, metastases*), opisującej:

- ocenę stanu guza pierwotnego (T; ang. *tumor*) – stopień rozrostu guza i jego stosunek do otaczających tkanek oceniany jest w skali od 0 do 4; wyższy stopień T oznacza bardziej zaawansowany nowotwór;
- stan regionalnych węzłów chłonnych (N; ang. *nodus*) - stopień rozprzestrzenienia nowotworu do regionalnych węzłów chłonnych oceniany jest w skali od 0 do 3; wyższy stopień N oznacza zajęcie większej liczby regionalnych węzłów chłonnych;
- brak lub obecność przerzutów odległych (M; ang. *metastases*) – oceniany w skali od 0 do 1; gdzie 1 oznacza obecność odległych przerzutów [3], [13].

W ramach określenia zaawansowania raka płuc użyteczne są następujące badania:

- do oceny guza pierwotnego: rentgenografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, bronchofiberoskopia; biopsja przezoskrzelowa, biopsja przez ścianę klatki piersiowej (zmiany obwodowe), kriobiopsja zmian obwodowych, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego, torakoskopia, EUS;
- do oceny węzłów chłonnych: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, bronchofiberoskopia, mediastinoskopia, mediastinostomia przymostkowa, PET-TK, badanie przedmiotowe, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów chłonnych nadobojczykowych, torakoskopia, EUS, EBUS;
- do oceny odległych narządów: USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska w nadnerczu z podejrzeniem przerzutu; tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu, scyntygrafia kości, PET-TK, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna podejrzanych zmian [3].

Najnowszą klasyfikację TNM (8. Edycja, 2017 r.) [3], [13], w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz łączną ocenę cech T, N i M pozwalającą na określenie stopnia zaawansowania klinicznego NDRP przedstawiono w Aneksie, w Rozdziale 9.3 (Tabela 22 i Tabela 23).

W uproszczeniu powyższe stopnie zaawansowania raka płuca oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

- stopień I – nowotwór ograniczony do mięszu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych;
- stopień II<sup>o</sup>– nowotwór ograniczony do mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnętrza płuca;
- stopień III<sup>o</sup>– nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych;
- stopień IV<sup>o</sup>– rozsiew nowotworu do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i drugiego płuca) [4].

### Ocena wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego

Przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalną RT lub RCHT należy przeprowadzić ocenę wydolności oddechowej i sercowo-naczyniowej, obejmującą badanie gazometrii (optymalnie — krwi tętniczej lub arterializowanej krwi włośniczkowej), badanie spirometryczne i pletyzmografię płuc. Badania obejmują również określenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, ang. *forced expiratory volume — 1st second*), pojemności życiowej (VC, ang. *vital capacity*), maksymalnej wentylacji (MVV, ang. *maximum voluntary ventilation*) oraz zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusing lung carbon monoxide*), próby wysiłkowe (test 6-minutowego marszu i test „drugiego piętra”) oraz elektrokardiografię i echokardiografię (w uzasadnionych sytuacjach — elektrokardiografia wysiłkowa i koronarografia). Przed zakwalifikowaniem do leczenia chirurgicznego należy obliczyć oczekiwane pooperacyjne wartości FEV1 (poFEV1) i DLCO (poDLCO) w celu oceny ryzyka powikłań okołoperacyjnych oraz płucno-sercowych. Chorzy z wynikami oznaczeń poFEV1 i poDLCO wyższymi niż 60% wartości należnej, przy braku współwystępujących poważnych chorób przewlekłych, mogą być kwalifikowani do zabiegu operacyjnego bez dodatkowych badań wysiłkowych [3].

### Rozpoznanie różnicowe

Guzy zlokalizowane obwodowo sprawiają najwięcej problemów diagnostycznych i wymagają różnicowania przede wszystkim z guzami niezłośliwymi, gruźlicą (gruźliczakami), pojedynczymi ogniskami przerzutowymi. W czasie rozpoznania bierze się pod uwagę charakterystyczne cechy radiologiczne raka, takie jak nierówne brzegi, cechy naciekania, rozpadu, przy czym zawsze rozstrzygający jest wynik badania mikroskopowego/patomorfologicznego. W przypadku powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu, oprócz raka należy brać pod uwagę nowotwory układu chłonnego np. chłoniaka Hodgkina, chłoniaka nieziarniczego, gruźlicę [7].

### **2.3.2. OBJAWY NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA**

Przebieg kliniczny raka płuca jest bardzo podstępny; choroba niekiedy bardzo długo rozwija się bezobjawowo, a pierwsze niepokojące oznaki są związane z wystąpieniem odległych przerzutów do innych narządów. Nowotwór ten daje ponadto wiele niecharakterystycznych objawów, pospolitych dla wielu chorób, co dodatkowo powoduje opóźnienie właściwej diagnozy [3], [10], [14].

Chorzy z rakiem płuc najczęściej uskarżają się na przewlekły kaszel (80% pacjentów), nawracające stany zapalne (40%), krwioplucie (20–50 % pacjentów), duszność (15%) i ból w klatce piersiowej (15%). Z uwagi na brak unerwienia płuc, dolegliwości bólowe pojawiają się dopiero w momencie naciekania przez nowotwór struktury klatki piersiowej lub opłucnej. Inne objawy towarzyszące rakowi płuca są uzależnione od stopnia zaawansowania choroby i obecności przerzutów do innych narządów (Tabela 3). [3], [10], [14].

**Tabela 3. Objawy raka płuca [3], [14].**

Objawy uzależnione od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu	Objawy sugerujące przerzuty	Objawy ogólne
<ul style="list-style-type: none"> <li>- kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących);</li> <li>- duszność;</li> <li>- krwioplucie;</li> <li>- ból w klatce piersiowej;</li> <li>- nawrotowe lub przedłużające się zapalenie płuc;</li> <li>- chrypka;</li> <li>- zaburzenia połykania;</li> <li>- ból w barku;</li> <li>- zespół żyły głównej górnej;</li> <li>- zespół Hornera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bóle stawów; kości, kręgosłupa; barku</li> <li>- bóle w okolicy wątroby;</li> <li>- objawy neurologiczne – zaburzenie równowagi, widzenia, porażenia;</li> <li>- zaburzenia świadomości;</li> <li>- powiększone węzły chłonne nadobojczykowe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- utrata masy ciała;</li> <li>- gorączka;</li> <li>- palce pałeczkowate;</li> <li>- objawy choroby zatorowo-zakrzepowej;</li> <li>- zmiany skórne;</li> <li>- polineuropatie;</li> <li>- świąd</li> <li>- zespoły paranowotworowe</li> </ul>

W przebiegu raka płuc dochodzi do przerzutów do narządów odległych; najczęściej do mózgu, kości, wątroby i nadnerczy, rzadziej stwierdza się przerzuty do nerek, tarczycy, trzustki, śledziony czy serca. Izolowane przerzuty występują zazwyczaj w mózgu, z kolei współwystępowanie przerzutów stwierdza się często w wątrobie i kościach czy w mózgu i nadnerczach [15]. Przerzuty do Centralnego Układu Nerwowego (mózgu) obecne są u 10% pacjentów w momencie diagnozy, natomiast kolejne 15-20% przerzutów powstaje w dalszym przebiegu choroby. Wywołują one szereg objawów, w tym bóle głowy, nudności, wymioty, zmianę zachowania, ogólne osłabienie czy złe samopoczucie. U niektórych pacjentów dodatkowo występują typowo neurologiczne objawy, takie jak połowiczny niedowład, zaburzenia funkcji nerwów czaszkowych, afazje czy drgawki.

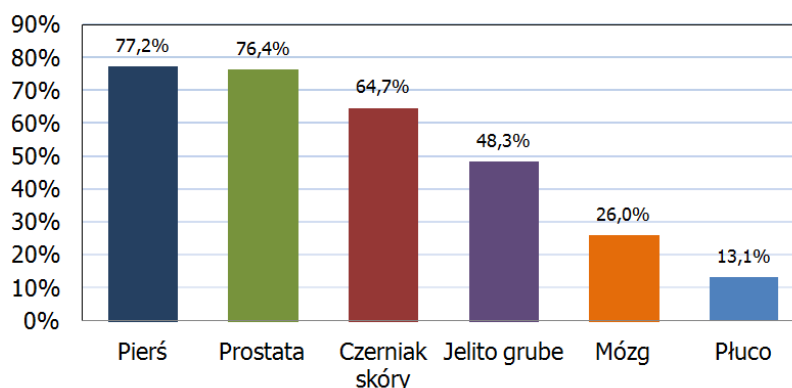
W zaawansowanym stadium raka płuc występują przerzuty do kości, o których istnieniu mogą świadczyć bóle kostne, patologiczne złamania czy zniekształcenia kości. Zlokalizowanie przerzutów w wątrobie należy podejrzewać w przypadku powiększenia tego narządu, zmiany struktury, bólu w nadbrzuszu, utraty apetytu czy podwyższenia poziomu aminotransferaz wątrobowych, alkalicznej fosfatazy i dehydrogenazy kwasu mlekowego [15].

**Przerzuty, w szczególności do ośrodkowego układu nerwowego, powodują znaczne obniżenie jakości życia oraz zmniejszenie szansy przeżycia pacjentów.**

## 2.4. ROKOWANIE W RAKU PŁUCA

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów, a wskaźniki 5-letnich przeżyć są bardzo niskie w porównaniu do innych nowotworów złośliwych i wynoszą około 10%-13% [7], [62] (Rysunek 4).

### 5-letnie przeżycie względne w zależności od lokalizacji nowotworu złośliwego



**Rysunek 4. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u pacjentów zdiagnozowanych w latach 2003–2005, w zależności od lokalizacji nowotworu [62].**

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca do najważniejszych czynników rokowniczych należą:

- wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu;
- możliwość resekcji chirurgicznej guza;
- w przypadku choroby zaawansowanej – stan sprawności pacjenta i ubytek masy ciała [7].

Całkowita resekcja zmienionego chorobowo mięszu płucnego pozostaje wciąż najskuteczniejszą metodą leczenia (5-letnie przeżycie wynosi ok. 40%), przy czym jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów jest ona możliwa do przeprowadzenia (10-20%) [7]. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Również w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski) „w przedmiotowym wskazaniu nie obserwuje się w praktyce przeżyć 5-letnich i dłuższych (wskaźnikami bardziej realnymi są przeżycia 1-letnie i 2-letnie, wynoszące przy stosowanym obecnie leczeniu odpowiednio 40-50% i 15-20%) [19].

W przypadku guzów nieoperacyjnych szansa 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 3% [7]. Szacowane 5-letnie przeżycia w Polsce w zależności od operacyjności oraz stopnia zaawansowania nowotworu zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Szacunkowe wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce [7].**

Kategoria operacyjności	Udział	5-letnie przeżycie
<b>Operacyjny</b>	10-20%	Ogólne: 40% Po doszczętnej resekcji: - w stopniu zaawansowania I: 60-80%; - w stopniu zaawansowania II: 40-50%;



Kategoria operacyjności	Udział	5-letnie przeżycie
		- w stopniu zaawansowania IIIA: 15-25%
<b>Nieoperacyjny</b>	80-85%	3%
<b>Łącznie</b>	-	ok. 10%

Zgodnie z danymi z amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) odsetek 5-letnich przeżyć dla pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc postawionym w latach 2010-2016 wyniósł 20,5%. W zależności od stopnia zaawansowania wskaźniki 5-letniego przeżycia wynosiły:

- 59,0% w przypadku nowotworu ograniczonego do miejsca pierwotnego;
- 31,7% w przypadku nowotworu o regionalnym zaawansowaniu – z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych;
- 5,8% w przypadku nowotworu z przerzutami;
- 8,3% w przypadku nowotworów o nieznanym zaawansowaniu [16].

**W przypadku pacjentów z NDRP oraz mutacją T790M w genie *EGFR*, pomimo zastosowanego leczenia rokowanie jest wciąż niekorzystne i zaledwie niewielki odsetek chorych ma szansę na uzyskanie 5-letniego przeżycia. Wyniki badań klinicznych wskazują, że stosowanie chemioterapii w:**

- **II linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP w IIIB-IV stopniu zaawansowania, po progresji choroby w trakcie stosowania EGFR-TKI, pozwala uzyskać medianę OS wynoszącą 14,1 miesięcy - standardowa chemioterapia pemetrekselem i cisplatyną (dane z badania IMPRESS wykorzystane do przeprowadzenia adjustowanego porównania pośredniego [78]),**
- **w  $\geq$ II linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, którzy otrzymywali terapię z zastosowaniem EGFR-TKI w ramach I linii leczenia pozwala uzyskać medianę OS wynoszącą 15,1 miesięcy - monoterapia pemetrekselem oraz 11 miesięcy - dwulekowa chemioterapia oparta na platynie (dane z badania retrospektywnego Park i wsp. [107]),**
- **w III linii leczenia pacjentów z NDRP, pozwala uzyskać medianę OS wynoszącą 15,29 miesięcy - docetaksel + bewacyzumab (dane z badania Nie i wsp. [90]) oraz 12,2 miesięcy – chemioterapia jednolekowa wybrana przez badacza (dane z badania Schuller i wsp. [106]).**

**Z kolei w analizie zbiorczej danych z badań AURA2 oraz AURAex w przypadku populacji pacjentów z NDRP z obecną mutacją T790M, stosujących ozymertynib w  $\geq$ II linii leczenia mediana OS wyniosła 26,8 miesięcy [79].**

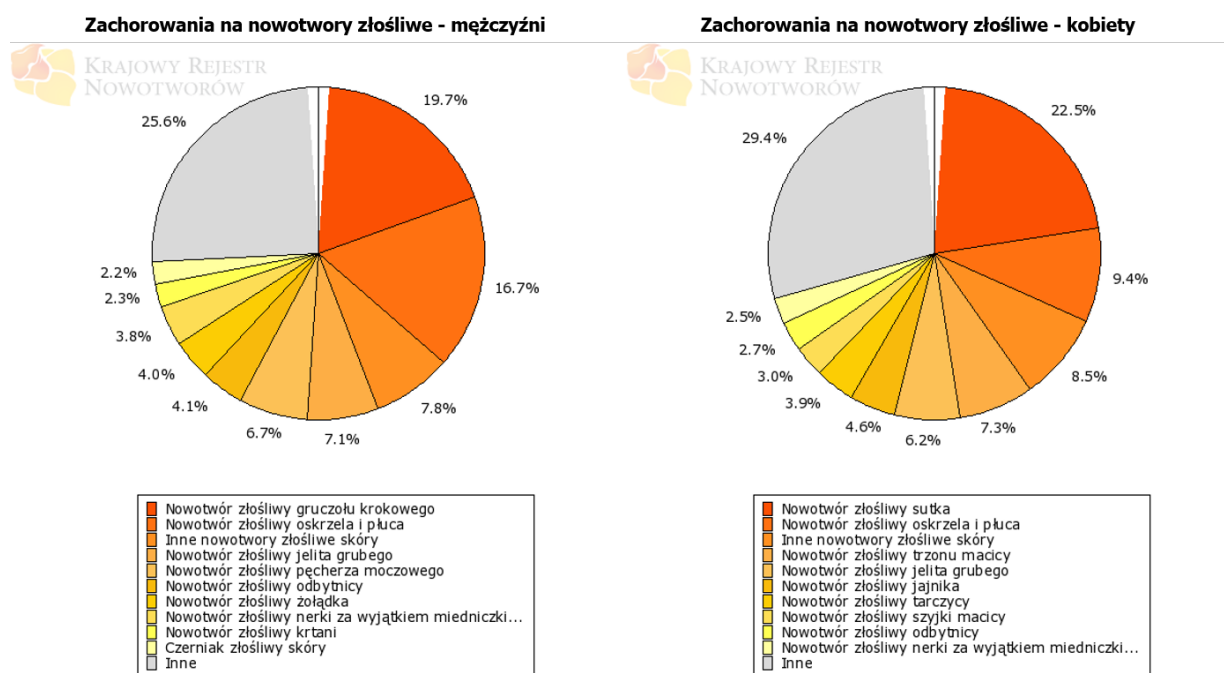


**Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku chorych ze zdiagnozowanym rakiem płuca, szczególnie ważne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii, wydłużających przeżycie i poprawiających jakość życia chorych.**

## 2.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

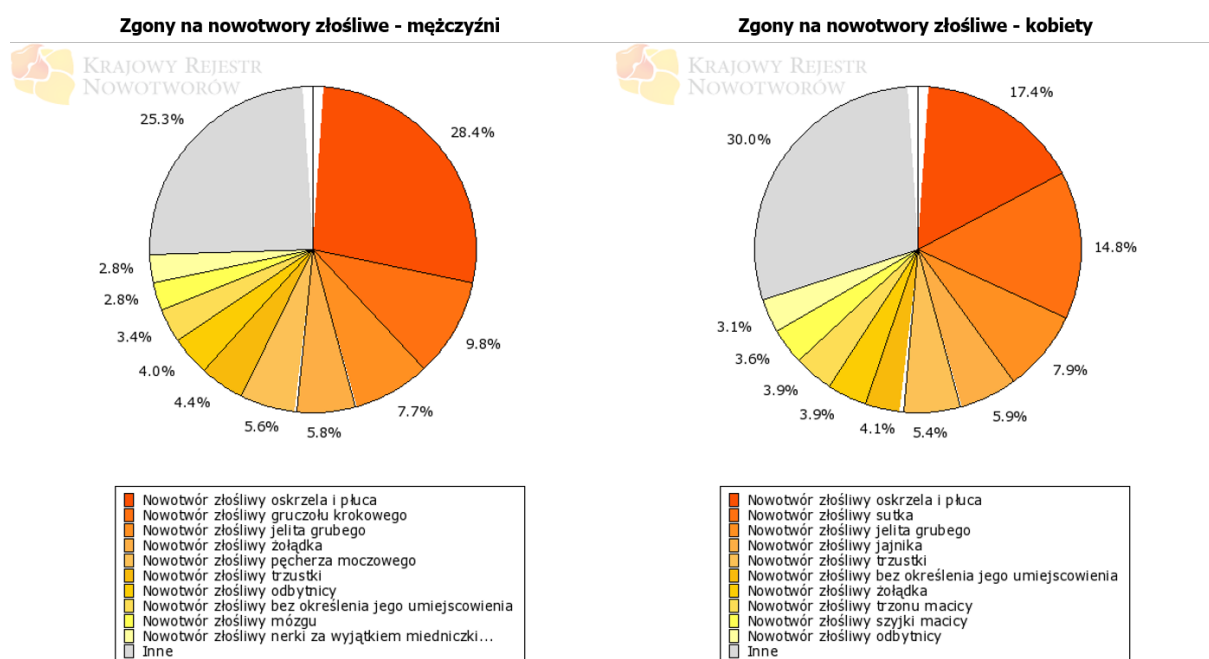
### 2.5.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA W POLSCE

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do częstości występowania u kobiet w Polsce. Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2017 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), stanowiły 16,7% i 9,4% przypadków nowotworów złośliwych zdiagnozowanych odpowiednio u mężczyzn i kobiet [17].



**Rysunek 5. Odsetek zachorowań na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2017 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [17].**

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów; stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. Zgony na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2017 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) stanowiły 28,4% i 17,4% przypadków śmierci spowodowanych nowotworami złośliwymi (ogółem) odpowiednio u mężczyzn i kobiet w Polsce [17].



**Rysunek 6. Odsetek zgonów na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2015 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [17].**

Rak płuca jest blisko 3-krotnie częściej diagnozowany u mężczyzn niż u kobiet. W 2017 roku odnotowano łącznie 21 545 przypadków zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34); **surowy współczynnik zachorowalności wynosił 74,23 na 100 000 mężczyzn i 39,06 na 100 000 kobiet**. W latach 2000-2017 odnotowano nieznaczne obniżenie liczby zachorowań zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca wzrosła od 19 951 przypadków w 2000 roku do 23 324 w 2017 roku; surowy współczynnik zgonów w 2017 roku wynosił 83,38 na 100 000 mężczyzn i 39,45 na 100 000 kobiet [17].

**Tabela 5. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w Polsce, w latach 2000-2017, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [17].**

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Mężczyźni	Kobiety	Łączna liczba zachorowań	Mężczyźni	Kobiety	Łączna liczba zgonów
2000	15 702	4 253	<b>19 955</b>	15 940	4 011	<b>19 951</b>
2001	15 454	4 242	<b>19 696</b>	16 351	4 218	<b>20 569</b>
2002	15 173	4 380	<b>19 553</b>	16 689	4 519	<b>21 208</b>
2003	15 762	4 781	<b>20 543</b>	16 301	4 688	<b>20 989</b>
2004	15 704	4 610	<b>20 314</b>	16 523	4 627	<b>21 150</b>
2005	15 248	4 797	<b>20 045</b>	16 522	4 933	<b>21 455</b>
2006	15 157	5 075	<b>20 232</b>	16 623	5 108	<b>21 731</b>
2007	14 659	5 250	<b>19 909</b>	16 556	5 552	<b>22 108</b>
2008	14 130	5 319	<b>19 449</b>	16 855	5 623	<b>22 478</b>

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Mężczyźni	Kobiety	Łączna liczba zachorowań	Mężczyźni	Kobiety	Łączna liczba zgonów
<b>2009</b>	14 703	5 900	<b>20 603</b>	16 354	5 945	<b>22 299</b>
<b>2010</b>	14 794	6 038	<b>20 832</b>	16 187	6 161	<b>22 348</b>
<b>2011</b>	14 522	6 283	<b>20 805</b>	15 961	6 255	<b>22 216</b>
<b>2012</b>	14 177	6 660	<b>20 837</b>	16 182	6 434	<b>22 616</b>
<b>2013</b>	14 609	6 915	<b>21 524</b>	15 981	6 647	<b>22 628</b>
<b>2014</b>	14 681	7 322	<b>22 003</b>	15 827	7 349	<b>23 176</b>
<b>2015</b>	14 460	7 503	<b>21 963</b>	16 238	7 475	<b>23 713</b>
<b>2016</b>	14466	7730	<b>22 196</b>	16177	7635	<b>23 812</b>
<b>2017</b>	13798	7747	<b>21 545</b>	15499	7825	<b>23 324</b>

U dzieci i młodych pacjentów, w wieku 0-39 lat, ryzyko zachorowania i zgonu z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca jest najniższe. Szansa na zachorowanie na raka oskrzela i płuca wzrasta wraz z wiekiem; ponad 95% przypadków diagnozuje się po 50. roku życia. Szczyt zachorowań i zgonów odnotowano w przedziale wiekowym 60-69 lat, zarówno w grupie mężczyzn jak i kobiet [17].

**Tabela 6. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w Polsce w roku 2017 w zależności od wieku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [17].**

Kategoria	Wiek pacjentów [lata]														
	0-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
<b>Zachorowania</b>															
<b>Mężczyźni</b>	2	3	7	16	23	56	162	517	1422	2744	3398	2244	1653	1092	459
<b>Kobiety</b>	0	0	8	10	24	45	111	289	831	1585	2016	1247	765	514	301
<b>Łącznie</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	<b>26</b>	<b>47</b>	<b>101</b>	<b>273</b>	<b>806</b>	<b>2253</b>	<b>4329</b>	<b>5414</b>	<b>3491</b>	<b>2418</b>	<b>1606</b>	<b>760</b>
<b>Zgony</b>															
<b>Mężczyźni</b>	0	1	0	14	19	54	162	538	1562	2815	3546	2387	2070	1489	842
<b>Kobiety</b>	0	0	0	2	13	29	106	274	797	1474	1790	1208	881	673	578
<b>Łącznie</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>83</b>	<b>268</b>	<b>812</b>	<b>2359</b>	<b>4289</b>	<b>5336</b>	<b>3595</b>	<b>2951</b>	<b>2162</b>	<b>1420</b>

Zgodnie z danymi z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w roku 2016 żyło w Polsce ponad 77 tys. osób z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (C34) (Tabela 7) [18], niezależnie od stopnia zaawansowania, typu histologicznego czy zastosowanego leczenia.

**Tabela 7. Liczba chorych (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w latach 2012-2016, na podstawie danych z NFZ [18].**

Rok	Łączna liczba pacjentów wg identyfikatora	Liczba pacjentów wg identyfikatora - kobiety	Liczba pacjentów wg identyfikatora - mężczyźni
<b>2012</b>	72 360	25 499	46 861
<b>2013</b>	73 657	26 702	46 947
<b>2014</b>	75 564	28 106	47 458
<b>2015</b>	77 059	28 969	48 090
<b>2016</b>	77 472	29 490	47 981

W 2017 roku w Polsce zanotowano 21 545 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca [17]. Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosiła 18 313, przy założeniu, że ten typ nowotworu stanowił 85% wszystkich przypadków raka płuca [4], [7]. Obliczone dane są spójne z szacunkami przedstawionymi przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, natomiast nieco niższe od oszacowań dr n. med. Roberta Kieszko – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc [18] (szacunki ekspertów przedstawiono w Tabeli 8). Według danych z NFZ w 2016 roku w Polsce żyło 77 472 pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34), przyjmując że niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 85% wszystkich przypadków raka płuca [4], [7], liczbę pacjentów z NDRP w Polsce można oszacować na 65 851 chorych. Z kolei według danych z raportu specjalnego „The Economist”: „Breathing in a new era” (porównującego polityki w zakresie raka płuca w Europie) **współczynnik zachorowalności na raka płuca w Polsce wynosi 37/100 tysięcy mieszkańców, współczynnik chorobowości 40/100 tysięcy mieszkańców**, a umieralności - 39/100 tysięcy mieszkańców (**dane szacunkowe na rok 2017**). W Polsce rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów wśród chorób nowotworowych. Odpowiada za 24% wszystkich zgonów z powodu nowotworu w Polsce. Roczna śmiertelność w następstwie tej choroby jest jednocześnie wyższa niż zachorowalność [89].

W ponad połowie przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, nowotwór jest diagnozowany w stopniu zaawansowania IIIB-IV [18]. Spośród pacjentów, u których przeprowadza się diagnostykę molekularną, u około 50-60% [18] stwierdza się występowanie mutacji T790M genu EGFR [redacted] zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania).

**Tabela 8. Liczebność populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z uwzględnieniem stadium choroby na podstawie oszacowań ekspertów klinicznych, przedstawionych w opracowaniu [18].**

Parametr	Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34)	20 000	22 000
<b>wśród nich</b>		
Odsetek/liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	70% - 14 000 chorych	85% - 18 700* chorych
Odsetek/liczba pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV	80% - 11 000 chorych	60% - 11 220* chorych
Odsetek/liczba pacjentów, u których wykonano test na obecność mutacji EGFR	Ok. 50% - 5 000 chorych	60% - 6 732* chorych
Odsetek/liczba pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR	Ok. 10% - 500 chorych	Ok. 10% - 673* chorych









Parametr	Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Odsetek/liczba pacjentów poddanych diagnostyce w kierunku obecności mutacji T790M w genie <i>EGFR</i>	Ok. 80% - 400 chorych	70% - 471* chorych
Odsetek/liczba pacjentów z mutacją T790M	Ok. 50% - 200 chorych	60% - 283* chorych

\*liczba chorych obliczona na podstawie % podanego przez eksperta.

Zgodnie z oszacowaniami ankietowanych ekspertów klinicznych, w Polsce u około 200-283 pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV przeprowadzone badania diagnostyczne potwierdzają występowanie mutacji T790M [18].

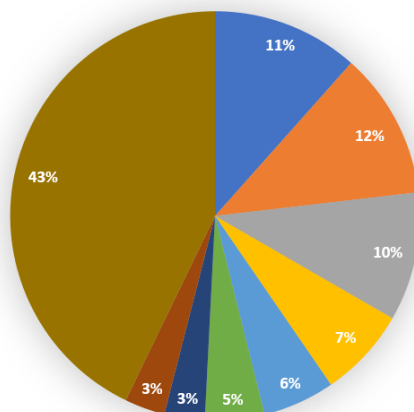
Natomiast w tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania, w zakresie częstości przeprowadzania badań w kierunku obecności mutacji T790M w genie *EGFR*.

**Tabela 9. Odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których przeprowadza się badanie pod kątem obecności mutacji T790M genu *EGFR* w polskiej praktyce klinicznej, na podstawie oszacowań ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania, (szczegóły w rozdz. 9.9).**

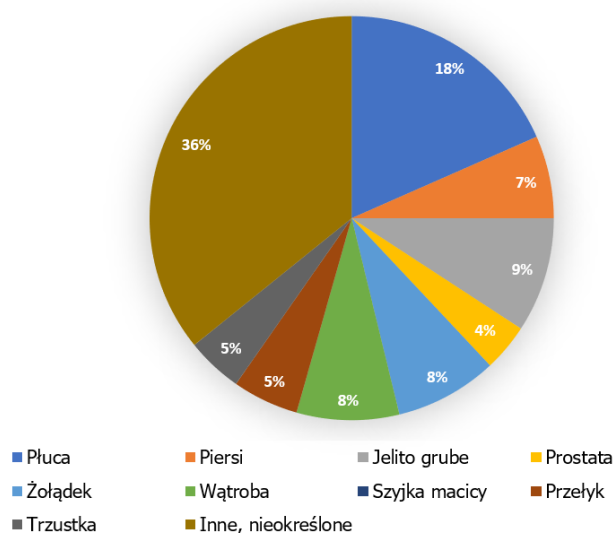
Parametr	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
Odsetek pacjentów, poddanych diagnostyce w kierunku obecności mutacji T790M w genie <i>EGFR</i>				
Odsetek/liczba pacjentów z mutacją T790M				



## Nowotwory złośliwe - zachorowania



## Nowotwory złośliwe - zgony



**Rysunek 7. Odsetek zachorowań i zgonów na poszczególne typy nowotworów złośliwych (dla obu płci łącznie) wg danych z bazy GLOBOCAN [20].**

Interpretując dane należy wziąć pod uwagę ograniczenia wynikające z metodyki zbierania danych przez GLOBOCAN – w przypadku krajów słabo rozwiniętych jest możliwe niedoszacowanie, wynikające z niskiej jakości opieki zdrowotnej i diagnostyki chorób nowotworowych.

Na podstawie wyników z amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych SEER [16], w Stanach Zjednoczonych w 2017 roku żyło około 558 250 pacjentów z nowotworami złośliwymi oskrzeli i płuc. Szacowana liczba nowych przypadków raka oskrzeli i płuc w 2020 roku wynosi 228 820, a liczba spowodowanych nimi zgonów - 135 720; co oznacza, że nowotwory te będą stanowiły 12,7% diagnozowanych przypadków oraz 22,4% zgonów spośród nowotworów złośliwych.

Na przestrzeni ostatnich 17 lat standaryzowany współczynnik zachorowań i zgonów na raka oskrzeli i płuc w Stanach Zjednoczonych obniżał się w niewielkim stopniu. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby nowych przypadków raka oskrzeli i płuc oraz liczby zgonów w Stanach Zjednoczonych z tego powodu na 100 000 osób w okresie czasu od 1975 do 2017 roku [16].

**Tabela 10. Liczba zachorowań i zgonów, adjustowana względem wieku, w okresie czasu od 1975 do 2017 roku w przeliczeniu na 100 000 osób dla rozpoznania C34 – nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc, na podstawie danych z SEER [16].**

Kategoria	Rok								
	1975	1985	1995	2000	2005	2010	2015	2016	2017
<b>Zachorowania</b>	52,24	64,61	66,85	64,14	63,03	57,73	51,86	51,14	49,45
<b>Zgony</b>	42,56	54,32	58,38	55,85	52,85	47,42	40,68	38,51	36,69

Częstość występowania nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc uzależniona jest od wieku i zazwyczaj dotyka on osoby starsze. Na podstawie danych epidemiologicznych z lat 2013-2017 opracowanych przez SEER można stwierdzić, że nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc najczęściej diagnozowany jest między 65. a 74. rokiem życia, a najwyższy odsetek zgonów z jego powodu notowany jest również w tym samym przedziale wiekowym. Mediana wieku, w którym następuje rozpoznanie nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc wynosi 71 lat, natomiast mediana wieku, w którym przypada najwięcej zgonów wynosi 72 lata [16]

**Tabela 11. Odsetek zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc w zależności od wieku, na podstawie danych z SEER [16].**

Kategoria	Wiek [lata]							
	<20	20-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	>85
<b>Zachorowania (%) – dane z lat 2013-2017</b>	0%	0,2%	0,9%	6,6%	21,8%	34,1%	26,6%	9,7%
<b>Zgony (%) – dane z lat 2014-2018</b>	0%	0,1%	0,6%	5,3%	20,3%	32,4%	28,3%	12,9%

Zgodnie z danymi z bazy SEER, wśród pacjentów z diagnozą nowotworu złośliwego oskrzela lub płuca w latach 2010-2016:

- 17% stanowili chorzy z nowotworem ograniczonym do miejsca pierwotnego;
  - 22% stanowili chorzy z nowotworem o regionalnym zaawansowaniu – z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych;
  - 57% stanowili chorzy z nowotworem w stadium przerzutowym;
- natomiast u 4% chorych stopień zaawansowania nowotworu był nieznanym [16].



### 2.5.3. JAKOŚĆ ŻYCIA

Diagnoza nowotworu złośliwego stanowi traumatyczne przeżycie dla pacjenta jak i jego rodziny, a słowo „rak” instynktownie kojarzy się ze śmiercią [21]. Jakość życia pacjentów z rakiem płuc ulega zmianom w czasie, stąd istotne znaczenie ma przeprowadzenie oceny przed rozpoczęciem terapii, w czasie jej trwania i po jej zakończeniu. Chorzy na raka płuca doświadczają wielu problemów, wpływających negatywnie na komfort życia, wynikających zarówno z przebiegu choroby jak i będących konsekwencją stosowanego leczenia [22].

Analiza jakości życia przeprowadzona w grupie 92 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddanych w latach 2011-2013 leczeniu chirurgicznemu wykazała, że najczęściej występującymi objawami po wycięciu mięszu płuca są: ból, kaszel, duszność oraz zaburzenia snu. Leczenie operacyjne pogorszyło jakość życia chorych bezpośrednio (1 miesiąc) po zabiegu, natomiast wraz z upływem czasu (po 3 miesiącach) ulegało poprawie. Ogólna ocena stanu zdrowia i jakości życia pacjentów operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca była porównywalna w stosunku do okresu sprzed zabiegu, natomiast lepsza w porównaniu do stanu po miesiącu od resekcji. W porównaniu z okresem przed leczeniem, 3 miesiące po zabiegu odnotowano istotne pogorszenie jakości życia jedynie w zakresie funkcjonowania fizycznego pacjentów, przy czym jednocześnie nastąpiła poprawa w zakresie funkcjonowania emocjonalnego [22].

W badaniu przeprowadzonym w grupie 111 pacjentów z rakiem płuc leczonych systemowo lekami cytostatycznymi wykazano istotne obniżenie jakości życia. Funkcjonowanie fizyczne, poznawcze, emocjonalne i społeczne pogarszało się wraz z wiekiem pacjentów leczonych przy zastosowaniu chemioterapii. Do notowanych dolegliwości należały: ból u wszystkich badanych, zaburzenia snu, dotyczące częściej kobiet niż mężczyzn, oraz uczucie duszności podczas wchodzenia po schodach, które było w ocenie chorych najbardziej uciążliwym objawem. Większość respondentów oceniła swój stan zdrowia na przeciętnym poziomie (3 w 7-stopniowej skali; w której 1 oznacza bardzo zły stan zdrowia a 7 doskonały). Jakość życia pacjentów oceniana w poszczególnych domenach kwestionariuszy QLQ-C30 i QL-L13 została omówiona w poniższej tabeli [23].

**Tabela 12. Jakość życia pacjentów z rakiem płuc leczonych systemowo lekami cytostatycznymi oceniana w poszczególnych domenach kwestionariuszy QLQ-C30 i QL-L13 [23].**

Oceniana domena jakości życia	Uzyskane wyniki (dane zebrane od 111 pacjentów)
<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>	- wszyscy pacjenci odczuwali problemy z wykonywaniem męczących czynności#: 29% chorych - czasami, 41% - często a 31% bardzo często; - 45% pacjentów z powodu zmęczenia musiało leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu; - średnia osiągnięta wartość względem funkcjonowania fizycznego wyniosła $2,43 \pm 0,7^*$ .
<b>Funkcjonowanie w rolach życiowych</b>	- ograniczenia w tygodniu poprzedzającym badanie w wykonywaniu pracy lub innej codziennej czynności występowało u 94% chorych, w tym bardzo często u 34%; - średni uzyskany wynik dla ograniczeń w pracy i hobby wyniósł $2,83 \pm 0,7^*$ .

Oceniana domena jakości życia	Uzyskane wyniki (dane zebrane od 111 pacjentów)
<b>Funkcjonowanie poznawcze</b>	- trudności w skupianiu się występowały u 74% badanych, a problemy z zapamiętywaniem u 75% chorych; - średni uzyskany wynik dla funkcjonowania poznawczego wyniósł 2,14±0,8*.
<b>Funkcjonowania emocjonalne</b>	- napięcie psychiczne było odczuwane przez 79% badanych, w tym u 32% często a u 17% - bardzo często; - uczucia zmartwienia doświadczało 37% pacjentów, przygnębienia - 85% a rozdrażnienia - 17%; - średni uzyskany wynik dla funkcjonowania emocjonalnego wyniósł 2,59±0,8*.
<b>Funkcjonowanie społeczne</b>	- zakłócenia życia społecznego występowały bardzo często u 26% badanych względem życia rodzinnego oraz u 32% bardzo często względem życia towarzyskiego; - średnia ocena funkcjonowania społecznego wyniosła 2,71±0,9*
<b>Objawy ogólne</b>	
<b>Zmęczenie</b>	- wszyscy badani odczuwali uczucie zmęczenia, w tym 53% często, a 14% - bardzo często; - w ocenie zmęczenia w grupie uzyskano średnią wartość 3,18±0,5*.
<b>Objawy ze strony układu pokarmowego</b>	- na częsty brak apetytu uskarżało się 43% a bardzo częsty – 26% chorych; - u 63% pacjentów wystąpiły wymioty; - u 36% pacjentów często występowały zaparcia a u 24% - bardzo często; - w ocenie wszystkich problemów ze strony układu pokarmowego łącznie, w grupie uzyskano średnią wartość 2,24±0,5*.
<b>Ból</b>	- ból występował u wszystkich badanych i dotyczył najczęściej klatki piersiowej, dłoni lub stóp, ramion lub płaców, ust lub języka; - w ocenie bólu w grupie uzyskano średnią wartość 2,08±0,6*.
<b>Objawy ze strony układu oddechowego</b>	- duszność w czasie odpoczynku (77%); - duszność podczas spaceru – czasami u 33% pacjentów a często u 45%; - obecność krwi w wykrztuszanej wydzielinie (54%); - duszność w czasie wychodzenia po schodach; - kaszel; - w ocenie objawów ze strony układu oddechowego zaobserwowano średnio wartość 2,56±0,7*.
<b>Pozostałe problemy</b>	- zaburzenia snu (81%); - wypadanie włosów (89%); - trudności finansowe (71%).

#Np. dźwiganie ciężkiej torby lub walizki; \*W skali 1-4, gdzie 1 oznacza bardzo dobry stan sprawności a 4 bardzo zły stan funkcjonowania.

Z uwagi na liczne działania niepożądane związane z klasyczną chemioterapią niezbędne jest poszukiwanie i wdrażanie terapii ukierunkowanych, które charakteryzowałyby się lepszym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu do chemioterapii, stosowanie leczenia celowanego preparatami EGFR-TKI wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów oraz opóźnieniem nasilenia objawów raka płuca. Dodatkowo działania niepożądane są odmienne od działań niepożądanych chemioterapii - zwykle łagodne bądź umiarkowane, odwracalne i łatwo poddające się leczeniu objawowemu [75].

**Czynnikiem znacznie obniżającym jakość życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest progresja choroby po zastosowaniu I jak i II linii leczenia, jak również wystąpienie przerzutów, w szczególności do ośrodkowego układu nerwowego.** Badanie przeprowadzone w populacji 837 pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy otrzymali leczenie pierwszej linii lub drugiej linii wykazało, że samopoczucie fizyczne, funkcjonalne i emocjonalne było istotnie gorsze u chorych, otrzymujących leczenie drugiej linii [58].

**Chorzy z zaawansowanymi NDPR i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, którzy są aktywnie leczeni z powodu zaawansowanej choroby, mają znacząco niższą jakość życia w porównaniu z pacjentami z przerzutami do nadnerczy, wątroby lub płuc.** Różnica ta, widoczna w przypadku przerzutów do mózgu jest spowodowana zwiększeniem trudności w wykonywaniu codziennych czynności, mobilności i samoopiece. Przerzuty do mózgu w przebiegu NDPR powodują nie tylko pogorszenie jakości życia, ale także wiążą się ze skróceniem czasu przeżycia oraz zwiększeniem kosztów terapii, w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia [59].

#### **2.5.4. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA**

**Ze względu na wysoką liczbę diagnozowanych co roku przypadków, rak płuc stanowi istotne obciążenie społeczne i ekonomiczne.** Zgodnie z danymi z raportu „Rak płuca w Polsce” z 2016 roku [4] ogólna wartość świadczeń (chemioterapia, programy lekowe i leki, radioterapia, zabiegi torakochirurgiczne) poniesionych przez NFZ w 2014 roku, na leczenie raka płuc wyniosła 578,9 mln zł, natomiast w roku 2015 była nieznacznie niższa i wynosiła 575,3 mln zł.

Łączne koszty programów lekowych leczenia NDPR w 2015 roku wyniosły ponad 72 mln zł, stanowiąc zaledwie 3,2% kosztów całkowitych NFZ poniesionych na wszystkie programy lekowe. W ramach programów lekowych „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)” w 2015 roku wartość rozliczonych świadczeń wynosiła odpowiednio 70,5 mln zł oraz 1,5 mln zł. W stosunku do 2014 roku w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” nastąpił wzrost wydatków, przy jednoczesnym spadku liczby pacjentów (średni koszt leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta wzrósł z 41 tys. zł do 49 tys. zł). Średni koszt leczenia pacjenta w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)” w 2015 roku wyniósł ok. 34 tys. zł. [4]. Koszty poniesione na chemioterapię pacjentów z nowotworem płuca w 2015 roku wynosiły ponad 264 mln zł (ok. 10,4 tys. zł w przeliczeniu na pacjenta), na radioterapię ponad 123 mln zł (ok. 10,4 tys. zł. w przeliczeniu na pacjenta), a zabiegów operacyjnych łącznie ponad 115 mln zł (złożonych zabiegów klatki piersiowej, kompleksowych zabiegów klatki piersiowej; dużych zabiegów klatki piersiowej; ok. 23,6 tys. zł. w przeliczeniu na pacjenta) [4].

**Tabela 13. Zestawienie wydatków bezpośrednich ponoszonych na leczenie raka płuca w Polsce przez NFZ w 2015 roku [4].**

Zakres świadczeń	Rok/liczba pacjentów	Poniesione wydatki
Koszty poniesione w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	2014 / 1 585 pacjentów	66 542 tys. zł

Zakres świadczeń	Rok/liczba pacjentów	Poniesione wydatki
<b>Koszty poniesione w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” po wejściu pakietu onkologicznego</b>	2015 / 1438 pacjentów	70 503 tys. zł
<b>Koszty poniesione w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”</b>	2015/ 47 pacjentów	1 555 tys. zł
<b>Koszty w zakresie chemioterapii pacjentów z nowotworem płuca</b>	2014 / 24 845 pacjentów	276 843 tys. zł
<b>Koszty w zakresie chemioterapii pacjentów z nowotworem płuca po wprowadzeniu pakietu onkologicznego</b>	2015 / 25 526 pacjentów	264 749 tys. zł
<b>Koszty w zakresie radioterapii pacjentów z nowotworem płuca</b>	2014 / 11 908 pacjentów	115 981 tys. zł
<b>Koszty w zakresie radioterapii pacjentów z nowotworem płuca</b>	2015 / 11 870 pacjentów	123 295 tys. zł
<b>Koszty w zakresie złożonych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca</b>	2014 / 2 435 pacjentów	69 084 tys. zł
<b>Koszty w zakresie złożonych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca</b>	2015 / 2 911 pacjentów	84 285 tys. zł
<b>Koszty w zakresie kompleksowych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca</b>	2014 / 1054 pacjentów	19 954 tys. zł
<b>Koszty w zakresie kompleksowych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca</b>	2015/ 1284 pacjentów	24 709 tys. zł
<b>Koszty w zakresie dużych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca</b>	2014 / 2871 pacjentów	30 513 tys. zł
<b>Koszty w zakresie dużych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca</b>	2015/ 681 pacjentów	6 163 tys. zł

Z kolei według danych przedstawionych w sprawozdaniu z działalności NFZ za rok 2019, łączna wartość świadczeń udzielonych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wyniosła 4 351 776 tys. zł, z czego 5,17% stanowiły koszty poniesione w ramach realizacji programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (224 878 tysięcy złotych) [105].

Z powodu raka płuca w 2014 roku Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w ramach różnorodnych form pomocy, przekazał ponad 117 mln zł. W tym czasie wydano 16,9 tys. zaświadczeń lekarskich na łącznie 448,1 tys. dni absencji w pracy z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34), a świadczenia

rehabilitacyjne z powodu raka płuca stanowiły 4,7% wszystkich orzeczeń wydanych z powodu nowotworów. W 2014 roku wydano ponad 3,7 tys. orzeczeń rentowych ustalających niezdolność do pracy z powodu nowotworu płuca. Należy jednakże zaznaczyć, że dane statystyczne, którymi dysponuje ZUS dotyczą osób ubezpieczonych, a nie obejmują rolników indywidualnych i członków ich rodzin, a także tzw. służb mundurowych [4].

Najnowsze dane dotyczące kosztów bezpośrednich i pośrednich nowotworów płuc zostały przedstawione w opublikowanym w 2018 roku raporcie „Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuc w Polsce”, przygotowanym na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca [75]. W skali całego kraju w 2017 roku koszty głównych świadczeń opieki zdrowotnej z rozpoznaniem C34.X wynosiły ponad 456 mln zł.

**Tabela 14. Główne świadczenia opieki zdrowotnej z udziałem liczby pacjentów oraz finansowania wykazywanymi dla rozpoznania „C34.X” [75].**

Zakres świadczeń	Liczba pacjentów w 2017 roku	Finansowanie
<b>Podstawowa opieka zdrowotna</b>	34 810	-
<b>Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne</b>	51 273	29 742 tys. zł
<b>Leczenie szpitalne</b>	36 035	335 220 tys. zł
<b>Rehabilitacja lecznicza</b>	291	230 tys. zł
<b>Świadczenia odrębnie traktowane</b>	6 112	17 517 tys. zł
<b>Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze</b>	74	259 tys. zł
<b>Opieka paliatywna i hospicyjna</b>	16 654	73 348 tys. zł
<b>Ratownictwo medyczne</b>	6 466	-
<b>Polska</b>	<b>73 678</b>	<b>456 317 tys. zł</b>

W 2017 roku 1851 pacjentów było leczonych w programach lekowych związanych z leczeniem raka płuca. W okresie od 2012 roku, czyli od momentu wprowadzenia programu lekowego dedykowanego leczeniu raka płuc do 2017 roku zaobserwowano dodatnią dynamikę wzrostu sumarycznej liczby pacjentów, którym udzielano świadczeń w ramach programów lekowych (2012/2015 = +71,7%; 2017/2015 = + 26,3%; 2017/2012 = + 117,9%) - równocześnie zwiększały się środki wydatkowane na świadczenia w ramach programu (2015/2012= +219,1%; 2017/2015 = -2,7%; 2017/2012 = +210,5%). Wzrost nakładów był spowodowany włączeniem do finansowania kolejnych leków. Średnia wartość środków wydatkowana na pacjenta w programie wyniosła w poszczególnych latach 2012 = 16,81 tys. zł; 2015 = 31,22 tys. zł; 2017 = 24,05 tys. zł [75].

**Tabela 15. Liczba pacjentów oraz wielkość finansowania terapii „C34.X” w ramach programów lekowych w 2017 roku [75].**

	Liczba pacjentów	Finansowanie
<b>Polska</b>	1851	44 520 tys. zł
<b>Odsetek w wszystkich rodzajach świadczeń z C34.X</b>	2,51%	9,76%
<b>Odsetek w populacji C34.X w leczeniu szpitalnym</b>	5,14%	13,28%

W 2017 roku koszty poniesione z tytułu niezdolności do pracy dla rozpoznania C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wynosiły 132 652 tys. zł i stanowiły 7,5% wydatków poniesionych w związku z nowotworami (C00-D48). Najbardziej znaczącą pozycję (73,8%) wydatków na świadczenia poniesione z tytułu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca stanowią wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy, wynoszące 97,9 mln zł. Drugą co do wysokości pozycję wydatków (19,8%) stanowiły wydatki na absencję chorobową, oszacowane w 2017 r. na 26,2 mln zł. Pozostałe koszty świadczeń związane były z rentami socjalnymi (2,1 mln zł), świadczeniami rehabilitacyjnymi (6,5 mln zł) oraz rehabilitacją leczniczą (0,04 mln zł) [75].

Koszty pośrednie związane z nowotworami oskrzela i płuca w Polsce w 2017 roku wynosiły łącznie ponad 3 269 mln zł i zostały poniesione z tytułu (w zaokrągleniu):

- absenteizmu – 180 mln zł;
- absenteizmu opiekunów – 1 mln zł;
- prezenteizmu – 56 mln zł;
- prezenteizmu opiekunów – 278 mln zł;
- przedwczesnych zgonów – 2 439 mln zł;
- niezdolności do pracy – 315 mln zł.

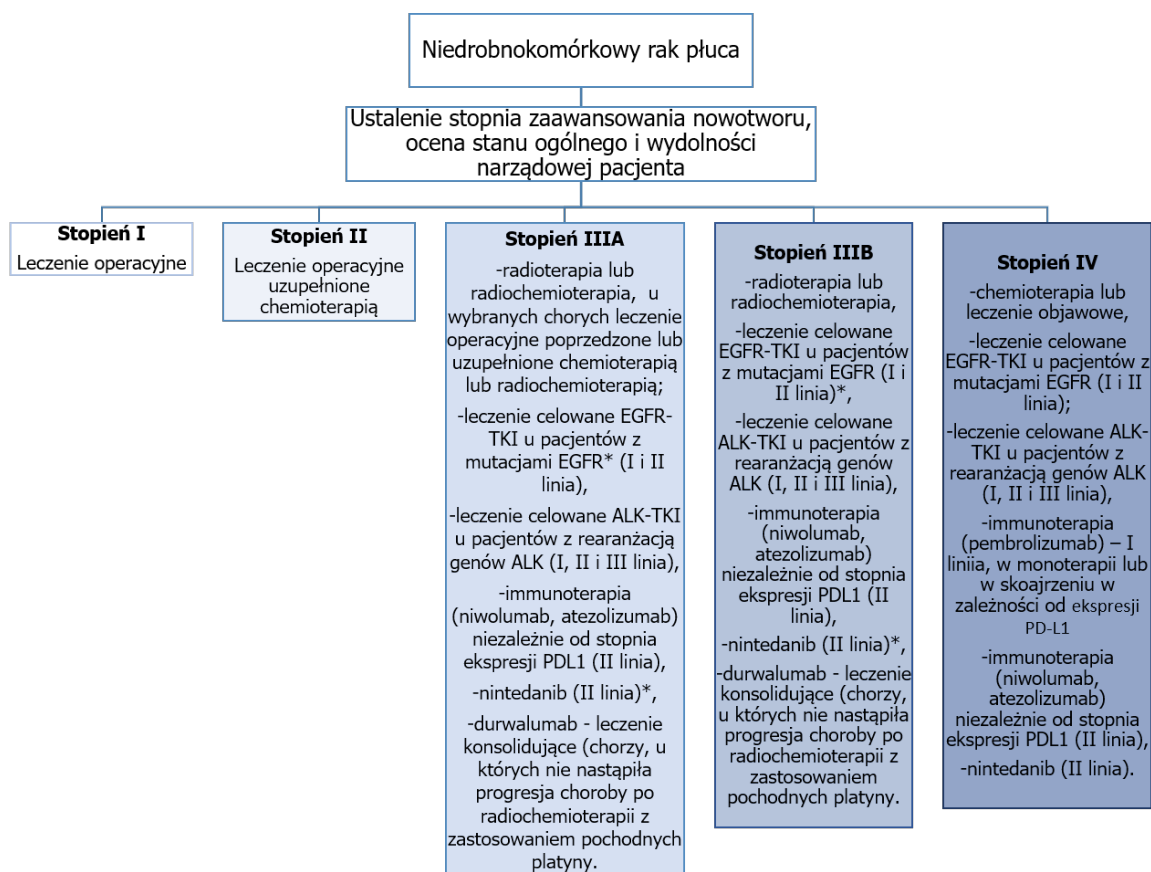
Konsekwencją utraty produktywności związanej z nowotworem oskrzela i płuca była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości 1 mld 49 mln zł w 2017 roku [75].

Wprowadzanie innowacyjnych terapii ma znaczenie nie tylko dla skuteczności klinicznej leczenia chorych na raka płuca i oskrzela, ale również ma wpływ na koszty, zarówno bezpośrednie, jak i potencjalnie na pośrednie. Przy aktualnie dostępnych danych nie można stwierdzić zauważalnego obniżenia się kosztów pośrednich po wprowadzeniu innowacyjnych terapii, w tym EGFR-TKI. Efekt taki może być jednak obserwowany w przyszłości. Wskazują na to krzywe Kaplana-Meiera pokazujące zdecydowaną, liczoną w miesiącach, poprawę statusu zdrowotnego pacjentów mierzoną PFS, leczonych innowacyjnymi lekami, jakimi są inhibitory kinazy tyrozynowej [75].

## 2.6. METODY LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Metody leczenia drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca różnią się [3], [7] a z uwagi na to, że populację wnioskowaną stanowią chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w niniejszym rozdziale przedstawiono sposoby leczenia jedynie dla tego typu nowotworu płuca.

Wybór terapii niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzależniony od kilku aspektów, mianowicie od stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy, wydolności narządowej oraz ogólnego stanu chorego. Wśród dostępnych metod leczenia wyróżnia się leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię, leczenie ukierunkowane oraz leczenie objawowe (Rysunek 8). Terapia powinna być zaplanowana przez wielospecjalistyczny zespół, w skład którego powinien wchodzić torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog [3], [7].



\* za wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia.

**Rysunek 8. Metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, w zależności od stopnia zaawansowania [7], zaktualizowane z uwzględnieniem leków refundowanych w ramach programów lekowych w Polsce, na dzień 1 marca 2021 [25].**

Z uwagi na to, że populację pacjentów uwzględnioną we wniosku stanowią chorzy z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub uogólnionym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w



niniejszym rozdziale omówiono metody leczenia w tej subpopulacji, natomiast metody leczenia w pozostałych stopniach zaawansowania omówiono w Aneksie, w Rozdziale 9.5.

### **Leczenie NDRP w stopniu zaawansowania IIIA-IIIIB**

Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIIB stanowią niejednorodną grupę pod względem rokowania. Leczenie chirurgiczne zgodnie z zasadami postępowania w stopniach II-III A można rozważyć u wybranych chorych przy zaawansowaniu choroby stopnia T4N0 lub T4N1, natomiast pacjenci z rakiem płuc w stopniach T1-3N3 i T4N2-N3 nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i w tej grupie metodą z wyboru jest radioterapia lub radiochemioterapia. Skojarzenie radioterapii z chemoterapią jest skuteczniejsze w porównaniu z samą radioterapią. Jednoczesna radiochemioterapia jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak między innymi ostre zapalenie przełyku. Do radiochemioterapii powinni być kwalifikowani pacjenci w dobrym stanie sprawności, bez znacznego (powyżej 10% wartości należytnej) ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. U części pacjentów niekwalifikujących się do jednoczesnej radiochemioterapii zaleca się rozważenie podania 2-4 cykli chemioterapii przed radioterapią przy czym konieczne jest ściśle monitorowanie odpowiedzi na leczenie, a w przypadku progresji choroby należy zakończyć chemioterapię i szybko rozpocząć radioterapię.

Radykalna radioterapia stosowana wyłącznie lub w skojarzeniu z chemioterapią obejmuje podanie dawki 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem. Radykalna radioterapia jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z upośledzonym stanem sprawności (stopień 2. lub wyższy według skali WHO);
- z płynem w jamie opłucnej;
- z czynnym zakażeniem;
- z ubytkiem masy ciała >10% wartości należytnej w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- z chorobami współistniejącymi, np. przy nasilonej niewydolności układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, świeżo przeżytym zawałem lub udarze, z niewydolnością nerek.

U pacjentów z przeciwwskazaniami do radykalnej radioterapii należy rozważyć stosowanie paliatywnej radioterapii lub chemioterapii.

W ramach równoczesnej radiochemioterapii podaje się cisplatynę (w dawce 75–80 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m<sup>2</sup> 1., 2. i 3. dnia) lub winorelbina (30 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dnia). W przypadku sekwencyjnej radiochemioterapii można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia), paklitakselem (200 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia). U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można podać karboplatynę w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Cykle chemioterapii powinny być powtarzane co 21 dni [3].



## **Leczenie NDRP w stopniu zaawansowania IV**

Leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania ma charakter paliatywny. Wybór terapii uzależniony jest od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta; można rozważać stosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu EGFR, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów ALK i ROS1. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu można rozważyć - na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu - zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska. U pacjentów z mutacjami w genie *EGFR* i *ALK* stosuje się leczenie ukierunkowane, natomiast u pozostałych - chemioterapię [3].

### ***Pierwsza linia leczenia systemowego***

#### Chemioterapia

Stosowanie paliatywnej chemioterapii u pacjentów w IV stopniu zaawansowania jest wskazane w przypadku spełnienia poniższych warunków:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali WHO);
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- brak poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia;
- odpowiednia wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (zaleca się stosowanie klasyfikacji RECIST 1.1).

W zależności od indywidualnej sytuacji, u pacjentów którzy nie spełniają powyższych warunków można zastosować leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. Niezależnie od obecności zmian w innych narządach metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej jest paliatywna radioterapia. Jest ona również użyteczna u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami do kości i ośrodkowego układu nerwowego.

W ramach chemioterapii stosuje się schematy dwulekowe zawierające cisplatynę (w dawce 75–80 mg/m<sup>2</sup> dożylnie – dzień 1.) w skojarzeniu z jednym z poniższych leków:

- etopozydem w dawce 100–120 mg/m<sup>2</sup> 1., 2. i 3. dnia;

- winorelbiną w dawce 25–30 mg/m<sup>2</sup> dożylnie 1. i 8. dnia lub w dawce 25–30 mg/m<sup>2</sup> dożylnie - dzień 1. i 60–80 mg/m<sup>2</sup> doustnie - dzień 8., lub 60–80 mg/m<sup>2</sup> doustnie - dzień 1. i 8.,
- gemcytabiną w dawce 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dnia,
- docetakselem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia,
- paklitakselem w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia,
- pemetrekselem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia, przy czym w skojarzeniu z pemetrekselem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia.

U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można rozważyć stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami (gemcytabina i pemetrekselem są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną), natomiast w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny uzasadnione jest stosowanie jednolekowej chemioterapii.

Skuteczność i tolerancja paliatywnej chemioterapii determinuje czas jej trwania; leczenie nie powinno przekraczać 3-4 cykli, ale u pacjentów z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle.

Stosowanie leczenia podtrzymującego lub konsolidującego (w Polsce nie jest refundowane) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest kontrowersyjną kwestią. Decyzja o zastosowaniu podtrzymującego leczenia powinna być podejmowana w kontekście wpływu na jakość życia, z uwzględnieniem ryzyka działań niepożądanych i po przedyskutowaniu z pacjentem [3].

#### Terapie ukierunkowane molekularnie

**U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR*, postępowaniem z wyboru jest obecnie stosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR:**

- erlotynibu w dawce dobowej 150 mg;
- gefitynibu w dobowej dawce 250 mg;
- afatynibu w dawce dobowej 40 mg;
- ozymertynibu (nierefundowany ale rekomendowany przez najnowsze wytyczne ACS [26], ESMO [65] i NCCN [64]);

do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, uniemożliwiających ich dalsze podawanie.

W przypadku wystąpienia progresji ograniczonej do jednej zmiany przy jednoczesnym utrzymywaniu się odpowiedzi w pozostałych ogniskach choroby uzasadnione może być kontynuowanie leczenia inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR, pod warunkiem możliwości podjęcia skutecznego leczenia miejscowego zmiany wykazującej cechy progresji [3], [75].

U chorych na gruczolakoraka z rearanżacją genu *ALK* zalecany jest kryzotynib. Stosowanie bewacyzumabu będącego przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w skojarzeniu z chemioterapią poprawia odpowiedź na leczenie i wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby, przy czym zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych i niewielka korzyść kliniczna w połączeniu z wymienionymi zastrzeżeniami nie pozwalają na zalecanie stosowania bewacyzumabu w praktyce klinicznej [3].

U wybranych chorych z wystąpieniem pojedynczych przerzutów w jednym narządzie, przy jednoczesnej odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu w czasie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych, można rozważyć ich dalsze stosowanie z jednoczesnym leczeniem miejscowym (wycięcie lub RT — szczególnie stereotaktyczna pod warunkiem możliwości jej zastosowania) [3].

### *Immunoterapia*

Spośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną wartość w leczeniu pierwszej linii ma pembrolizumab (inhibitor PD-1). Z kolei w przypadku niwolumabu — nie wykazano znamiennych korzyści podczas leczenia pierwszej linii. Polskie zalecenia wskazują, że chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać pembrolizumab.

**Stosowanie immunoterapeutyków jest niezalecane w przypadku chorych z mutacją EGFR i zgodnie z kryteriami przyjętymi w obowiązującym w Polsce programie lekowym [25], przed zastosowaniem niwolumabu i pembrolizumabu należy najpierw wykluczyć mutację EGFR.**

### *Druga linia leczenia*

Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu *ALK*), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego.

### *Chemioterapia*

U wybranych chorych, bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, pod wpływem której uzyskano obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii z zastosowaniem docetakselu lub

pemetreksedu, docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej chemioterapii. U chorych na raka niepłaskonabłonkowego, pemetreksed w drugiej linii leczenia jest nieco skuteczniejszy od docetakselu.

#### *Leczenie ukierunkowane molekularnie*

Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii jest uzasadnione jedynie u chorych z mutacją w genie EGFR. Jeśli w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać u pacjentów badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20. genu *EGFR* (biopsja płynna lub ponowne pobranie materiału tkankowego). **U pacjentów z mutacją T790M, poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji zaleca się zastosowanie ozymertynibu. W tym wskazaniu, ozymertynib jest w Polsce objęty refundacją w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C34” [25].**

W przypadku chorych z rearanżacją genów *ALK* i *ROS1* uzasadnione jest stosowanie kryzotyningu (w Polsce dotychczas wskazanie dla kryzotyningu jest refundowane wyłącznie u chorych z rearanżacją genu *ALK*). W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii przy użyciu kryzotyningu wysoką skuteczność wykazuje cerytynib.

U chorych na zaawansowanego raka gruczołowego z progresją po wcześniejszej wielolekowej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny skuteczność wykazuje również zastosowanie docetakselu w skojarzeniu z lekiem angiogennym - nintedanibem [3].

Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów (optymalnie równocześnie w ramach jednego zlecenia lekarskiego). Czas leczenia powinien zależeć od jego tolerancji i uzyskanych efektów [3].

#### Immunoterapia

W przypadku drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) należy rozważyć zastosowanie immunoterapii lekami anty-PD-1 - niwolumab lub pembrolizumab [3].

#### Radioterapia

Radioterapia przy zastosowaniu wiązki megawoltowej z objęciem guza pierwotnego i zajętych węzłów chłonnych jest użyteczną metodą leczenia paliatywnego u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wskazaniem do paliatywnej radioterapii są również objawowe przerzuty do kości lub ośrodkowego układu nerwowego. W wybranych przypadkach objawów obturacji

dróg oddechowych związanych z wewnątrzskrzelowym wzrostem nowotworu wartościowym paliatywnym postępowaniem może być śródskrzelowa brachyterapia, resekcja obliterującej masy przy użyciu lasera lub założenie wewnątrzskrzelowej protezy (stent), przy czym protezowanie można stosować również w przypadku ucisku oskrzela z zewnątrz [3].

### Leczenie przerzutów

Leczenie przerzutów jest uzależnione od ich miejsca lokalizacji oraz ilości:

- w przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym;
- przerzuty do kości (występują u 30-40% chorych) – zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego, który może zapobiegać lub opóźnić występowanie powikłań kostnych;
- pojedynczy przerzut w nadnerczu – rozważenie wykonania adrenalektomii u pacjentów, u których zaawansowanie zmiany pierwotnej umożliwia całkowitą resekcję (w przypadku umiejscowienia nowotworu płuca i przerzutu w nadnerczu po lewej stronie można również przeprowadzić jednoczesne wycięcie obu zmian z dostępu przezprzeponowego podczas torakotomii);
- pojedynczy przerzut w mózgu – wycięcie zmiany z późniejszym napromieniowaniem; w przypadku braku możliwości wycięcia zmiany w mózgu bądź zastosowania radykalnego leczenia pierwotnego nowotworu w klatce piersiowej w pierwszej kolejności wskazana jest radioterapia przerzutu a następnie leczenie ogniska pierwotnego;
- mnogie przerzuty do mózgu – najczęstszą metodą leczenia pozostaje napromieniowanie całego mózgu (ang. *whole-brain radiation therapy*, WBRT); prawidłowo przeprowadzona radioterapia pozwala na złagodzenie objawów neurologicznych i poprawę jakości życia, szczególnie u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego; WBRT można stosować również jako uzupełnienie po resekcji ogniska przerzutowego;
- pojedyncze ognisko chorobowe w drugim płucu – rozważenie radykalnego postępowania (resekcji lub radioterapii stereotaktycznej), w zależności od umiejscowienia i innych czynników [3].

### Trzecia i kolejna linia leczenia

Rekomendacje przedstawione w większości zidentyfikowanych wytycznych klinicznych zarówno polskich [3] jak i światowych [27], [31], [64], [65], [84] zgodnie wskazują, że prawidłowym postępowaniem w przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej w celu prawidłowego dobrania leczenia, a w przypadku stwierdzenia obecności mutacji T790M po wystąpieniu niepowodzenia wcześniejszego leczenia wdrożenie terapii ozymertynibem. Zgodnie z wskazaniami ekspertów klinicznych sytuacja, w której pacjenci z mutacjami w obrębie genu *EGFR* nie otrzymali leczenia z wykorzystaniem TKI-EGFR nie powinna mieć miejsca, dlatego też dostępne

rekomendacje kliniczne nie przewidują schematu leczenia w przypadku gdy wcześniej przeprowadzone postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne było nieprawidłowe.

Według rekomendacji przygotowanych przez ESMO, w przypadku leczenia uogólnionego, niedrobnokomórkowego raka płuca powyżej pierwszej linii zaleca się, aby wszyscy pacjenci z kliniczną opornością na EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji zostali przebadani w kierunku obecności mutacji T790M, a u chorych T790M-dodatnich standardem leczenia jest ozymertynib [siła zaleceń IA]. **W związku z tym można przypuszczać, że zastosowanie ozymertynibu w III i kolejnej linii eksperci ESMO również uznają za zasadne.** Z kolei u chorych z progresją po leczeniu ozymertynibem (w ramach II linii leczenia), ale także u pacjentów bez mutacji T790M lub u których nie można wykonać re-biopsji, aktualnym standardem leczenia jest dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny [siła zaleceń IA]. Dodatkowo można rozważyć, zastosowanie atezolizumabu i bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatiną lub/i paklitakselem w przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym i przy braku przeciwwskazań do immunoterapii [siła zaleceń IIIA] [65].

Zgodnie z najbardziej aktualnymi (aktualizacja w 2020 roku) amerykańskimi wytycznymi postępowania terapeutycznego w leczeniu raka płuca opracowanymi przez NCCN **w zakresie drugiej i kolejnych linii leczenia przerzutowego i nawracającego raka płuca, z mutacjami w obrębie genu EGFR i progresją choroby mimo stosowania preparatów EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib, dakomitynib, afatynib), po wystąpieniu mutacji T790M w genie EGFR, zaleca się stosowanie ozymertynibu (kategoria 1).** Ozymertynib jest również rekomendowany u pacjentów z mutacją T790M, u których wystąpiła progresja choroby oraz objawowe przerzuty do mózgu (kategoria 1). **W związku z tym można przypuszczać, że zastosowanie ozymertynibu w III i kolejnej linii eksperci NCCN również uznają za zasadne.** U pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacjami w obrębie genu EGFR, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu pierwszej linii leczenia erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem, poza ozymertynibem można jeszcze rozważyć zastosowanie terapii miejscowej; kontynuację leczenia erlotynibem, afatynibem, dacomitynibem, gefitynibem lub ozymertynibem lub zastosowanie terapii systemowej (w schemacie jak w I linii leczenia) np. cisplatyna/pemetreksed w przypadku niepłaskonbłonkowego NDRP. Dodatkowo panel ekspertów NCCN zaleca rozważenie schematu afatynib/cetuksymab (kategoria IIA) w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu erlotynibu, gefitynibu, dakomitynibu lub afatynibu i chemioterapii. Z kolei nie zaleca się stosowania pembrolizumabu, niwolumabu lub atezolizumabu w drugiej i kolejnej linii leczenia.

Natomiast w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP i obecnością mutacji aktywujących EGFR, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu I linii terapii ozymertynibem, w II i kolejnej linii leczenia zaleca się rozważenie terapii miejscowej i/lub kontynuacji terapii ozymertynibem lub terapię systemową (w schemacie jak w I linii leczenia) np. cisplatyna/pemetreksed w przypadku

niepłaskonabłonkowego NDRP. Brak jest danych klinicznych potwierdzających zasadność zastosowania erlotynibu, gefitynibu, dakomitynibu lub afatynibu w przypadku progresji po leczeniu ozymertynibem [64].

Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2017 roku w przypadku trzeciej linii leczenia u chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie *EGFR*, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 1 preparat z grupy EGFR-TKI w ramach terapii pierwszej linii oraz chemioterapię opartą na związkach platyny, wskazują że brak jest wystarczających dowodów naukowych pozwalających na rekomendowanie immunoterapii ponad chemioterapię z zastosowaniem pemetreksedu lub docetakselu [jakość dowodów - niewystarczająca, siła rekomendacji – słaba]. Z kolei w przypadku czwartej linii leczenia lekarz wraz z pacjentem powinni rozważyć możliwość leczenia eksperymentalnego, udział w badaniu klinicznym lub stosowanie najlepszej opieki wspomagającej (BSC) [28].

Według wytycznych NICE z 2019 roku (aktualizacja w 2020 roku) w przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIB i IV z potwierdzoną obecnością mutacji T790M należy zastosować ozymertynib [27]. Przedstawione wytyczne nie odnoszą się do sytuacji, w której pacjenci z obecnymi mutacjami w genie *EGFR* nie otrzymaliby leczenia z zastosowaniem TKI-EGFR, ponieważ takie postępowanie jest nieprawidłowe i nie występuje w realnej praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii.

**Podsumowując, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, sytuacja w której pacjenci z NDRP z mutacjami w obrębie genu *EGFR* w I linii leczenia otrzymują chemioterapię, a następnie w II linii leczenia EGFR-TKI lub ponownie chemioterapię nie powinna mieć miejsca.** Polskie wytyczne kliniczne [3] jednoznacznie wskazują, że u chorych na zaawansowanego raka płuca (innego niż płaskonabłonkowy) niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów: *EGFR* (**w pierwszej kolejności**), *ALK* i *ROS1* w celu wykrycia mutacji w genie *EGFR* i translokacji w genach *ALK* i *ROS1*. Obecność tych zaburzeń jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR* (w Polsce obecnie — afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib) oraz *ALK* lub *ROS1* (w Polsce obecnie — kryzotynib refundowany w rakach płuca z translokacją *ALK*). Potwierdzenie występowania mutacji w genie *EGFR* jest niezbędne w celu wdrożenia najbardziej optymalnego leczenia dla chorego. Sytuacja, w której pacjenci z NDRP z obecnymi mutacjami w obrębie genu *EGFR* nie otrzymają terapii TKI-EGFR w ramach leczenia I rzutu jest niedoskonałością obowiązującego systemu i może wystąpić w przypadku całkowitego zaniechania diagnostyki genu *EGFR* przez lekarza lub bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik takiego badania przy konieczności natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Ewentualnie, takie postępowanie terapeutyczne może mieć miejsce w przypadku chorych z pierwotną pojedynczą mutacją T790M (2%-3% wszystkich chorych z mutacjami w genie *EGFR*) lub insercjami w eksonie 20 genu *EGFR*, jednak takie przypadki w Polsce mogą się nie zdarzyć lub będą pojedyncze w ciągu roku (szczegółowy opis opinii ankietowanych ekspertów klinicznych przedstawiono w rozdz. 9.9). Na nieprawidłowość postępowania, w którym u



pacjentów z mutacjami w genie *EGFR* nie są stosowane TKI-EGFR w leczeniu I rzutu wskazują również opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT, na potrzeby przygotowania opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (w przypadku pacjenta, z obecną mutacją T790M, którego leczono z zastosowaniem: I linia - cisplatyna+winorelbina, II linia - docetaksel, III linia – afatynib). Eksperti jednoznacznie wskazują, że pacjent nie był leczony prawidłowo, i że taka sytuacja nie powinna mieć miejsca, ani nie powinna się powtórzyć w praktyce klinicznej [91].

### **2.6.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH PO TERAPII**

W trakcie leczenia ważne jest monitorowanie występujących powikłań, stanu ogólnego chorego a także odpowiedzi na zastosowaną terapię. Ocenę wyników leczenia przeprowadza się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, które szczegółowo przedstawiono w Aneksie, w Rozdziale 9.6 (Tabela 28, Tabela 29 i Tabela 30) [3], [24].

Po zakończeniu terapii należy dokonywać systematycznej kontroli w celu wykrycia wznowy/progresji czy powikłań leczenia choroby nowotworowej. U chorych na raka płuca, leczonych z radykalnym założeniem, w ciągu pierwszych 24 miesięcy po radykalnym leczeniu zaleca się wykonywanie badania rentgenograficznego i tomografii komputerowej klatki piersiowej, co 6-12 miesięcy i przez kolejne 3 lata co 12 miesięcy. U pozostałych chorych schemat badań kontrolnych powinien być indywidualizowany [3].

Zgodnie z proponowanym przez Wnioskodawcę Programem Lekowym w celu monitorowania skuteczności leczenia ozymertynibem w III i kolejnej linii (u pacjentów z mutacją T790M genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia) należy wykonywać co 3 miesiące badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza oraz inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej. Z kolei w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia co 4 tygodnie należy wykonać: morfologię krwi z rozmazem, oznaczenia stężenia kreatyniny; oznaczenie stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; EKG [1].

### **2.6.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów



medycznych, obowiązującym od dnia 1 marca 2021 roku [25], w Polsce w terapii nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc (C34) refundowany jest szereg substancji czynnych, których zestawienie zaprezentowano w Tabeli 16.

**Tabela 16. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) [25].**

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
<p><b>Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)</b></p>	<p>Karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid*, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotidum, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan (doustny, wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina</p>	<p>bezpłatnie</p>
	<p><b>Pemetreksed</b> – w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gruczolakoraka płuca lub</li> <li>2) wielkokomórkowego raka płuca lub</li> <li>3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;</li> </ol>	<p>bezpłatnie</p>
	<p><b>Erlotynib, gefitynib</b> – leczenie I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej niepoddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub II linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) - mutacja w genie <i>EGFR</i></p>	<p>bezpłatnie</p>
<p><b>Leki stosowane w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</b></p>	<p><b>Afatynib</b> - leczenie I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) - mutacja w genie <i>EGFR</i>.</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</li> <li>a) raka gruczolowego lub raka wielkokomórkowego, lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczolowego lub raka wielkokomórkowego, lub</li> <li>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified - NOS);</li> <li>- obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>-zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</li> <li>- wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ul>	<p>bezpłatnie</p>
	<p><b>Ozymertynib</b> – leczenie I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca) - mutacja w genie <i>EGFR</i>;</p> <p>lub</p> <p>leczenie drugiej linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy z niepowodzeniem m wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) - mutacja T790M w genie <i>EGFR</i>.</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne</li> <li>a) raka gruczolowego lub raka wielkokomórkowego lub</li> </ul>	<p>bezpłatnie</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego NOS;</p> <p>- w przypadku kwalifikacji do:</p> <p>a) pierwszej linii leczenia - obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu,</p> <p>b) drugiej linii leczenia - obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>- zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV),</p> <p>- progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynib u lub gefitynib u w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie EGFR – dotyczy stosowania ozymetynibu w drugiej linii leczenia;</p> <p>- wiek powyżej 18. roku życia.</p>	
	<p><b>Kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1)</b> – w I linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w II lub III linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <p>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczolakoraka,</p> <p>-obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridisation - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>-zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anti-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p> <p>- wiek powyżej 18 roku życia.</p>	bezpłatnie
	<p><b>Alektynib lub certynib</b> (rearanżacja genów ALK) - w I linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z</p>	bezpłatnie

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p>zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK.</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkania gruczolakoraka (w przypadku alektynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS),</li> <li>-obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridisation - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>-zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anti-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</li> <li>- wiek powyżej 18 roku życia.</li> </ul>	
	<p><b>Brygatynib</b> (rearanżacja genów ALK) - w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK.</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkania gruczolakoraka,</li> <li>-obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridisation - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>-zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anti-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</li> <li>- wiek powyżej 18 roku życia.</li> </ul>	<p>bezpłatnie</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p><b>Pembrolizumab</b> – leczenie I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 <math>\geq</math> 50% – pembrolizumab w monoterapii</li> <li>- rak niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 &lt; 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,</li> <li>-rak płaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 &lt; 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną.</li> </ul> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy);</li> <li>-niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;</li> <li>- ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego pembrolizumabu lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263,</li> <li>-zaawansowanie kliniczne w stopniu IV,</li> <li>- wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ul>	bezpłatnie
	<p><b>Niwolumab i atezolizumab</b> – leczenie II linii i (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem niwolumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1).</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym;</li> <li>- wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS;</li> <li>- zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</li> <li>- wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ul>	bezpłatnie
	<p><b>Nintedanib</b> – leczenie II linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka;</li> <li>- zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</li> <li>- wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ul>	bezpłatnie

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p><b>Durwalumab</b> - leczenie konsolidujące miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca</p> <p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>-zaawansowanie kliniczne w stopniu III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;</li> <li>-chorzy, u których nie nastąpiła progresja choroby po radiochemioterapii – stan potwierdzony w badaniu TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniania,</li> <li>- wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ul>	<p>bezpłatnie</p>

*EGFR* - gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal growth factor receptor gene*); *ALK* - gen kodujący kinazę anaplastycznego chłoniaka (ang. *Anaplastic lymphoma kinase gene*); NOS – niedrobnokomórkowy rak płuca bez ustalonego podtypu (ang. *Not otherwise specified*); PLD 1- ligand receptora zaprogramowanej śmierci-1 (ang. *Programmed death receptor-1 ligand*); \*bezpłatny do limitu;

Aktualnie funkcjonuje jeden program lekowy dotyczący leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca: B6 [25]. W ramach tego programu ze środków publicznych finansowane są:

- w I linii leczenia NDRP [25]:
  - afatynib - u pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z potwierdzonymi mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*;
  - ozymertynib - u pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca, u których występuje mutacja w genie *EGFR*,
  - pembrolizumab - u pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu:
    - w monoterapii u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym oraz ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$
    - w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym oraz ekspresją PD-L1  $< 50\%$ ,
    - w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym oraz ekspresją PD-L1  $< 50\%$ ;
  - kryzotynib – u pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, u których potwierdzono występowanie rearanżacji genów *ALK* lub *ROS1*,
  - alektynib albo cerytynib – u pacjentów wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, u których potwierdzono występowanie rearanżacji genów *ALK*,
- w II linii leczenia NDRP:

- o ozymertynib - u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu i mutacją T790M w genie *EGFR*;
- o kryzotynib - u pacjentów z potwierdzoną obecnością rearanżacji w genie *ALK*, z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (w tym wskazaniu kryzotynib finansowany jest również w terapii III linii),
- o niwolumab - u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1), po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu,
- o atezolizumab – u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)
- o nintedanib - u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu,
- o alektynib, cerytynib lub brygatynib – u pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK (II i dalsze linie leczenia).

Dodatkowo w ramach programu lekowego B.6 ze środków publicznych finansowane jest leczenie konsolidujące durwalumabem w terapii miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

**Ozymertynib** jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego NFZ B.6 – „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w terapii pierwszej linii pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca, u których występuje mutacja w genie EGFR lub w terapii drugiej linii u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem (stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) z obecną mutacją T790M w genie EGFR [25].

Należy zaznaczyć, że obecnie programy lekowe nie zaspokajają wszystkich potrzeb medycznych pacjentów z NDRP - nie zapewniają leczenia w przypadku oligoprogresji, szczególnie do ośrodkowego układu nerwowego. Nie ma możliwości włączenia innego typu terapii i powrotu pacjenta do leczenia w programie lekowym, jak również możliwości korzystania z leków w sytuacji uzyskania dalszych korzyści z terapii np. gdy rozpoznana jest mikroprogresja wg kryteriów RECIST, a pacjent dalej odnosi korzyść z leczenia.

**Brak finansowania ze środków publicznych leczenia pacjentów, w przypadku wystąpienia oligoprogresji, stanowi poważną lukę obowiązujących programów lekowych. W szczególności, biorąc pod uwagę, że polskie wytyczne kliniczne [3] dopuszczają możliwość dalszego leczenia z zastosowaniem TKI-EGFR przy równoczesnym wdrożeniu leczenia miejscowego (resekcja lub radioterapia – szczególnie stereotaktyczna pod warunkiem możliwości jej zastosowania) w przypadku chorych z wystąpieniem pojedynczych przerzutów w jednym narządzie, przy jednoczesnej odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu. Takie podejście rekomendowane jest również w opublikowanej w 2020 roku aktualizacji wytycznych ESMO [65]. Eksperti wskazują, że w przypadku pacjentów z NDRP z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, u których wystąpiły przerzuty odległe przy równoczesnej ogólnej kontroli choroby można rozważyć kontynuację leczenia z zastosowaniem TKI-EGFR w połączeniu z miejscowym leczeniem w obrębie przerzutów [poziom i siła rekomendacji: III,B]. Dodatkowo, u pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania, z obecnymi mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*, u których wystąpiła oligoprogresja w czasie leczenia z zastosowaniem terapii ukierunkowanych molekularnie można zastosować radykalne leczenie miejscowe (resekcja, radioterapia wysokodawkowa), co pozwala uzyskać długotrwałe przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*) [poziom i siła rekomendacji: IV,C].**

**W przypadku oceny oligoprogresji należy również mieć na uwadze fakt, że zgodnie z kryteriami oceny RECIST wersja 1.1. wystąpienie samego umiarkowanego i bezobjawowego powiększenia się wielkości zmiany niemierzalnej, szczególnie gdy obserwuje się równocześnie regresję towarzyszących zmian mierzalnych, nie powinno być traktowane jako progresja choroby, lecz wymaga dalszego wyjaśnienia [93]. W związku z powyższym u pacjentów, u których wystąpiła oligoprogresja przy równoczesnej odpowiedzi na leczenie i regresji zmian w płucach z możliwością zastosowania leczenia miejscowego lub u których wystąpiło bezobjawowe powiększenie zmian niemierzalnych, zasadnym jest kontynuowanie terapii, z której pacjent odnosi korzyści.**

**Na chwilę obecną, żaden z obowiązujących w Polsce programów lekowych nie zapewnia leczenia pacjentom z NDRP z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, u których wystąpiła oligoprogresja.**

## **2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

### **2.7.1. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ W POLSCE I NA ŚWIECIE**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych



organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Guideline Clearinghouse (NGC);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);
- zasoby internetowe;

a także strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polskiej Unii Onkologii (PUO);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- American Cancer Society (ACS);
- National Cancer Institute (NCI)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO).

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie, opublikowane po 2013 roku i dotyczące leczenia III i kolejnej linii niedrobnokomórkowego raka płuca, z potwierdzonymi mutacjami *EGFR*. W przypadku rekomendacji, w ramach których jasno przedstawiono osobne zalecenia dla populacji pacjentów z potwierdzonymi mutacjami w obrębie genu *EGFR* (w tym mutacji T790M), nie opisywano zaleceń dotyczących innych populacji pacjentów, w przypadku których zasadne jest zastosowanie takich interwencji jak: inhibitory ALK/ROS1, przeciwciała monoklonalne będące inhibitorem receptora programowanej śmierci typu 1 [PD-1] lub inhibitorem ligandu PD-1 (atezolizumab) czy inhibitorów angiogenezy (nintedanib), ponieważ nie są one wskazane do stosowania we wnioskowanej populacji pacjentów.



**Tabela 17. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia III i kolejnych linii miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzonymi mutacjami w genie *EGFR* (stan na: październik 2020).**

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polska [3]	PTOK	2014 (aktualizacja 2019)	<p>Ogólne wytyczne wskazują, że leczenie pacjentów z uogólnionym NDRP ma charakter paliatywny, a wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej (I,A). Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień zaawansowania IIIA [chorzy nieoperacyjni] i IIIB) powinny zawierać pochodne platyny. Zastosowanie schematów bez pochodnych platyny można rozważać jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków. W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnionym (stopień zaawansowania IV), w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie paliatywnej chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. <b>Aktualnie standardem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i>, jest stosowanie preparatów z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI), tj. ozymertynibu, erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu.</b> W tej grupie chorych stosowanie EGFR-TKI jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia, a w przypadku ozymertynibu (leku III generacji) – w drugiej linii leczenia tj. u chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGRF-TKI oraz z obecnością mutacji T790M.</p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu III i kolejnych liniach pacjentów z NDRP z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ponieważ sytuacja w której pacjenci z obecnymi mutacjami w genie <i>EGFR</i> nie otrzymują leczenia I linii z zastosowaniem TKI-EGFR, a w przypadku progresji i stwierdzenia obecności mutacji T790M – nie otrzymują leczenia II linii ozymertynibem, jest postępowaniem nieprawidłowym i nie powinno mieć ono miejsca w praktyce klinicznej.</b></p>
Europa [65]	European Society of Medical Oncology (ESMO)	2018 (aktualizacja 2020)	<p>W przypadku leczenia uogólnionego, niedrobnokomórkowego raka płuca <u>powyżej pierwszej linii</u> zaleca się, aby wszyscy pacjenci z kliniczną opornością na EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji zostali przebadani w kierunku obecności mutacji T790M, a u chorych T790M-dodatnich standardem leczenia jest ozymertynib [siła zaleceń IA].</p> <p><b>W związku z powyższym można przyjąć, że eksperci ESMO rekomendują zastosowanie ozymertynibu również w ramach III i kolejnej linii leczenia, w przypadku gdy nie był on wcześniej stosowany.</b></p> <p><b>Należy jednak zaznaczyć, że sytuacja w której pacjenci z obecnymi mutacjami w genie <i>EGFR</i> nie otrzymują leczenia I linii z zastosowaniem TKI-EGFR, a przypadku progresji i stwierdzenia obecności mutacji T790M nie otrzymują leczenia II linii ozymertynibem jest postępowaniem nieprawidłowym, które nie powinno mieć miejsca w praktyce klinicznej.</b></p> <p>U chorych z progresją po leczeniu ozymertynibem (w ramach II linii leczenia), ale także u pacjentów bez mutacji T790M lub u których nie można wykonać re-biopsji, aktualnym standardem leczenia jest dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny [siła</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>zaleceń IA], a u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i przy braku przeciwwskazań do immunoterapii można rozważyć skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu z karboplatiną lub/i paklitaksemem [siła zaleceń IIIA].</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u> I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III –prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Stopnie rekomendacji:</u> A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</p>
USA [27]	National Cancer Institute (NCI)	Brak danych	<p>Wytyczne wskazują, że w terapii <u>drugiej i dalszych linii</u> leczenia pacjentów z postępującym (IV stadium), nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP): standardowe opcje terapeutyczne obejmują zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. chemioterapii (docetaksel, docetaksel plus ramucyrumab, pemetreksed) – II linia,</li> <li>2. TKI-EGFR – erlotynib, gefitinib, afatynib po wystąpieniu niepowodzenia chemioterapii w pierwszej linii leczenia; ozymertynib w przypadku pacjentów z mutacją T790M genu EGFR po wcześniejszym zastosowaniu terapii TKI-EGFR w I linii,</li> <li>3. ALK-TKI: kryzotynib - po chemioterapii pierwszego rzutu; ceritinib, alektynib, brygatynib - po wcześniejszej terapii ALK- TKI.</li> <li>4. Inhibitory BRAF V600E i MEK (dla pacjentów z mutacjami BRAF V600E) - dabrafenib i trametynib.</li> <li>5. Terapia ukierunkowana na ROS1 – entrektynib, kryzotynib.</li> <li>6. Inhibitory neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej; NTRK (dla pacjentów z fuzjami genu NTRK) – larotrektynib, entrektynib.</li> <li>7. Immunoterapia – niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab.</li> </ol> <p><b>Należy jednak zaznaczyć, że w większości przypadków, efektywność przedstawionych w wytycznych opcji terapeutycznych oceniano na podstawie dowodów klinicznych z badań, gdzie wymienione leki stosowano w <u>drugiej linii leczenia</u>.</b></p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu III i kolejnych linii pacjentów z NDRP z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ponieważ sytuacja w której pacjenci z obecnymi mutacjami w genie EGFR nie otrzymują leczenia I linii z zastosowaniem TKI-EGFR, a przypadku progresji i stwierdzenia obecności mutacji T790M leczenia II linii nie otrzymują leczenia ozymertynibem jest postępowaniem nieprawidłowym i nie powinno mieć ono miejsca w praktyce klinicznej.</b></p>
USA [64]	National Comprehensive Cancer	2020	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia <u>w zakresie drugiej i kolejnych linii leczenia</u> przerzutowego i nawrotowego raka płuca, z mutacjami w obrębie genu EGFR:</b></p> <p>- u pacjentów z przerzutowym NDRP i progresją choroby mimo stosowania preparatów EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib, dakomitynib, afatynib), po wystąpieniu mutacji T790M w genie <i>EGFR</i>, zaleca się stosowanie ozymertynibu (kategoria</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
	<b>Network (NCCN)</b>		<p><b>1). Ozymertynib jest również rekomendowany u pacjentów z mutacją T790M u których wystąpiła progresja choroby oraz objawowe przerzuty do mózgu (kategoria 1).</b> W przypadku pacjentów będących nosicielami mutacji aktywujących <i>EGFR</i>, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu pierwszej linii leczenia erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem wybór dalszej terapii zależy od tego czy progresja ma charakter objawowy czy nieobjawowy i może obejmować: 1) rozważenie terapii miejscowej, 2) kontynuację leczenia erlotynibem, afatynibem, dakomitynibem, gefitynibem lub ozymertynibem 3) ozymertynib, jeśli nie był wcześniej stosowany i u pacjentów występuje mutacja T790M, 4) terapię systemową (w schemacie jak w I linii leczenia) w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP np. cisplatyna/pemetreksed.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- panel ekspertów zaleca rozważenie schematu afatynib/cetuksymab (kategoria IIA) w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu erlotynibu, gefitynibu, dakomitynibu lub afatynibu i chemioterapii,</li> <li>- w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP i obecnością mutacji aktywujących w <i>EGFR</i>, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu I linii terapii ozymertynibem, w II i kolejnej linii leczenia zaleca się rozważenie terapii miejscowej i/lub 2) kontynuację terapii ozymertynibem lub terapię systemową (w schemacie jak w I linii leczenia) w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP np. cisplatyna/pemetreksed. Brak jest natomiast danych wskazujących na zasadność zastosowania erlotynibu, gefitynibu, dakomitynibu lub afatynibu w przypadku progresji po leczeniu ozymertynibem,</li> <li>-nie zaleca się stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia pembrolizumabu, niwolumabu lub atezolizumabu u pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacjami genu <i>EGFR</i>.</li> </ul> <p>Ogólnie eksperci zalecają u pacjentów otrzymujących leczenie w ramach drugiej i kolejnej linii leczenia, przeprowadzanie oceny odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem tomografii komputerowej (z kontrastem) co 6-12 tygodni.</p>
Ameryka [29]	<b>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</b>	2017	<p>W przypadku III linii leczenia NDRP u pacjentów z mutacją aktywującą genu <i>EGFR</i>, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię pierwszego rzutu <i>EGFR</i>-TKI i wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny, nie ma wystarczających danych, aby zalecać immunoterapię zamiast chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel [jakość dowodów: niewystarczająca; stopień rekomendacji: słaby]).</p> <p>W przypadku IV linii leczenia nie ma wystarczających danych by wydać rekomendację stojącą za lub przeciw stosowaniu leków cytotoksycznych. W tej sytuacji powinna zostać rozważona i przedyskutowana z pacjentem możliwość zastosowania leczenia eksperymentalnego, udziału w badaniu klinicznym oraz kontynuacja opieki paliatywnej.</p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu III i kolejnych linii pacjentów z NDRP z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ponieważ sytuacja w której pacjenci z obecnymi mutacjami w genie <i>EGFR</i> nie otrzymują leczenia I linii z zastosowaniem TKI-<i>EGFR</i>, a w przypadku progresji i stwierdzenia obecności mutacji T790M nie otrzymują leczenia II linii ozymertynibem jest postępowaniem nieprawidłowym; nie powinno mieć ono miejsca w praktyce klinicznej.</b></p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Belgia [30]	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)	2013	<p>Wytyczne podkreślają konieczność oceny statusu mutacji genu <i>EGFR</i> przy zastosowaniu odpowiednio czułych i zwalidowanych metod u wszystkich pacjentów z nienabłonkowym NDRP lub chorych z mieszanym płaskonabłonkowym/niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy nigdy nie palili tytoniu/palili niewiele.</p> <p>W przytoczonych rekomendacjach, podano jedynie informację, że do czasu opublikowania kolejnych danych dotyczących skuteczności TKI EGFR, ich stosowanie w terapii drugiej lub trzeciej linii przerzutowego lub nawrotowego NDRP powinno być ograniczone albo do tych pacjentów, u których obecna jest aktywująca mutacja EGFR, ale nie byli jeszcze leczeni TKI, albo do tych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zastosowania chemioterapii i których statusu mutacji EGFR nie można było określić (poziom rekomendacji: mocny; jakość dowodów: bardzo niska).</p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu III i kolejnych liniach pacjentów z NDRP z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ponieważ sytuacja w której pacjenci z obecnymi mutacjami w genie EGFR nie otrzymują leczenia I linii z zastosowaniem TKI-EGFR, a przypadku progresji i stwierdzenia obecności mutacji T790M leczenia II linii nie otrzymują farmakoterapii ozymertynibem jest postępowaniem nieprawidłowym; nie powinno mieć takie postępowanie miejsca w praktyce klinicznej.</b></p> <p><u>Jakość dowodów:</u> wysoka – w oparciu badania RCT bez istotnych ograniczeń lub silne dowody z badań obserwacyjnych, silne przekonanie, że efekt w rzeczywistej praktyce klinicznej pokrywa się z oszacowaniem; umiarkowana - w oparciu badania RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, ograniczenia metodologiczne, porównanie pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych, umiarkowane przekonanie w oszacowaniu efektu: efekt rzeczywisty może być bliski oszacowanemu, ale istnieje możliwość, że wystąpią różnice; niski – w oparciu o badania RCT z ważnymi ograniczeniami lub badania obserwacyjne, serie przypadków - ograniczone prawdopodobieństwo uzyskania oszacowanego efektu w rzeczywistej praktyce, rzeczywisty efekt może się znacząco różnić od szacowanego; bardzo niski - w oparciu o badania RCT z ważnymi ograniczeniami lub badania obserwacyjne, serie przypadków; efekt rzeczywisty może się zasadniczo różnić od oczekiwanego. <u>Sila rekomendacji:</u> silna – pożądane efekty ocenianej interwencji znacznie przewyższają działania niepożądane (interwencja może zostać zastosowana w praktyce) lub działania niepożądane wyraźnie przewyższają korzyści (interwencji nie należy stosować w praktyce); niska - pożądane efekty ocenianej interwencji prawdopodobnie przewyższają działania niepożądane (interwencja prawdopodobnie może zostać zastosowana w praktyce) lub działania niepożądane prawdopodobnie przewyższają korzyści (interwencji prawdopodobnie nie należy stosować w praktyce).</p>
Wielka Brytania [31]	NICE	2019/aktualizacja 2020	<p><b>Wytyczne dotyczące terapii niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium IIIIB i IV i pacjentów z mutacjami genu EGFR:</b></p> <p>W przypadku pacjentów, u których w I linii leczenia zastosowano TKI-EGFR (afatynib, decomitynib, erlotynib, gefitynib), <b>a następnie stwierdzono występowanie mutacji T790M i w drugiej linii leczenia zastosowano ozymertynib</b>, w trzeciej i kolejnych liniach leczenia można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwulekową chemioterapię opartą na związkach platyny*, a następnie leczenie podtrzymujące pemetrekselem, a w przypadku dalszej progresji: atezolimumab (bez względu na ekspresję PD-L1), niwolumab (PD-L1&gt;1%), pembrolizumab (PD-L1&gt;1%) lub docetaksel w skojarzeniu lub nie z nintedanibem;</li> <li>- pemetrekselem + karboplatyna* a w przypadku dalszej progresji: atezolimumab (bez względu na ekspresję PD-L1), niwolumab (PD-L1&gt;1%), pembrolizumab (PD-L1&gt;1%) lub docetaksel w skojarzeniu lub nie z nintedanibem;</li> <li>- atezolimumab + bewacyzumab, karboplatyna i paclitaksel*, a w przypadku dalszej progresji docetaksel w skojarzeniu lub nie z nintedanibem;</li> </ul>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>- pembrolizumab + pemetreksed i chemioterapia opartą na związkach platyny (jeśli PD-L1&lt;50%), a w przypadku dalszej progresji docetaksel w skojarzeniu lub nie z nintedanibem.</p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu III i kolejnych liniach pacjentów z NDRP z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ponieważ sytuacja w której pacjenci z obecnymi mutacjami w genie EGFR nie otrzymują leczenia I linii z zastosowaniem TKI-EGFR, a przypadku progresji i stwierdzenia obecności mutacji T790M nie otrzymują leczenia II linii ozymertynibem jest postępowaniem nieprawidłowym i nie powinno mieć ono miejsca w praktyce klinicznej.</b></p> <p>* Te kombinacje / niektóre z tych kombinacji leków nie mają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Wielkiej Brytanii dla jednego lub więcej wskazań.</p>
Szkocja [32]	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2014	W wytycznych nie przedstawiono możliwych do zastosowania schematów postępowania terapeutycznego w leczeniu III i kolejnej linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i> . Nie przedstawiono również żadnych wytycznych dotyczących zastosowania ozymertynibu.
Świat [84]	International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)	2016	<p><b>Według wytycznych ozymertynib jest rekomendowany w drugiej linii leczenia u pacjentów z mutacją T790M po wystąpieniu progresji po leczeniu EGFR-TKI I lub II generacji.</b> Obecnie wiele strategii terapeutycznych przezwyciężenia oporności na leczenie (poza mutacją T790M) jest badanych. Proponowany w wytycznych schemat postępowania wskazuje, że w przypadku progresji po zastosowaniu ozymertynibu w II linii leczenia, należy w pierwszej kolejności zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych. Zalecane jest również zastosowanie chemioterapii na bazie pochodnych platyny.</p> <p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu III i kolejnych liniach pacjentów z NDRP z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ponieważ sytuacja w której pacjenci z obecnymi mutacjami w genie EGFR nie otrzymują leczenia I linii z zastosowaniem TKI-EGFR, a przypadku progresji i stwierdzenia obecności mutacji T790M nie otrzymują leczenia II linii ozymertynibem jest postępowaniem nieprawidłowym i nie powinno mieć ono miejsca w praktyce klinicznej.</b></p>

CTH – chemioterapia; RTH – radioterapia; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego; EGFR-TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu; RCT – randomizowane badanie kliniczne.

**Według najnowszych wytycznych NCNN (aktualizację wytycznych przeprowadzono w 2020 roku) w leczeniu drugiej i kolejnych linii przerzutowego i nawrotowego raka płuca, z mutacjami w obrębie genu *EGFR* i progresją choroby mimo stosowania preparatów EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib, dakomitynib, afatynib), po wystąpieniu mutacji T790M w genie *EGFR*, zaleca się stosowanie ozymertynibu (kategoria 1). Ozymertynib jest również rekomendowany u pacjentów z mutacją T790M, u których wystąpiła progresja choroby oraz objawowe przerzuty do mózgu (kategoria 1) [64]. Podobne rekomendacje wydało europejskie ESMO, w których eksperci w przypadku leczenia uogólnionego, niedrobnokomórkowego raka płuca powyżej pierwszej linii zalecają, aby wszyscy pacjenci z kliniczną opornością na EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji zostali przebadani w kierunku obecności mutacji T790M, przy czym u chorych T790M-dodatnich standardem leczenia jest ozymertynib [siła zaleceń IA] [65]. W związku z powyższym można przyjąć, że zarówno eksperci NCNN jak i ESMO rekomendują zastosowanie ozymertynibu również w ramach III i kolejnej linii leczenia, w przypadku gdy nie był on wcześniej stosowany.**

Z kolei w ramach III i kolejnej linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ozymertynibem (II linia) rekomendowane jest zastosowanie dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny [65], [31].

Dodatkowo, u pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacjami genu *EGFR* nie zaleca się stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia pembrolizumabu, niwolumabu lub atezolizumabu [64].

**Podsumowując, rekomendacje przedstawione w większości zidentyfikowanych wytycznych klinicznych zarówno polskich [3] jak i światowych [27], [31], [64], [65], [84] zgodnie wskazują, że prawidłowym postępowaniem w przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej w celu prawidłowego dobrania leczenia, a w przypadku stwierdzenia obecności mutacji T790M wdrożenie terapii ozymertynibem. Zgodnie w wskazaniach ekspertów klinicznych sytuacja, w której pacjenci z mutacjami w obrębie genu *EGFR* nie otrzymali leczenia z wykorzystaniem TKI-EGFR nie powinna mieć miejsca, dlatego też dostępne rekomendacje kliniczne nie przewidują schematu leczenia w przypadku gdy przeprowadzone wcześniej postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne było nieprawidłowe.**

## **2.7.2. RZECZYWISTA PRAKTYKA KLINICZNA LECZENIA NDRP W POLSCE NA PODSTAWIE OPINI EKSPERTÓW KLINICZNYCH**

Wytyczne kliniczne jasno precyzują optymalne postępowanie terapeutyczne w przypadku pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami w obrębie genu EGFR i nie odnoszą się do sytuacji, gdy przeprowadzony proces diagnostyczno-terapeutyczny był nieprawidłowy co skutkowało niemożliwością wdrożenia leczenia z zastosowaniem TKI-EGFR w I linii leczenia, a następnie ozymertynibu w przypadku potwierdzenia obecności mutacji T790M. Z tego powodu na potrzeby niniejszego opracowania przeprowadzono ankietę wśród ekspertów klinicznych m.in. dotyczącą możliwych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach polskiej praktyki klinicznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Szczegółowy opis kwestionariusza oraz odpowiedzi ankietowanych ekspertów przedstawiono w rozdziale 9.9.

Eksperci wskazali, że dalsze postępowanie terapeutyczne zależy od zastosowanego wcześniej leczenia. W przypadku pacjentów z NDRP, z mutacjami genu *EGFR* po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia, którzy otrzymali:

- TKI-EGFR (I lub II generacji) w I linii leczenia oraz ozymertynib w II linii leczenia, to w III linii najczęściej stosowana jest chemioterapia z udziałem cisplatyny lub karboplatyny w połączeniu z pemetreksedem, najczęściej 4 cykle leczenia) – 1 ekspert,
- TKI-EGFR (I lub II) generacji w I linii leczenia, a chemioterapię w II linii leczenia (najczęściej dwulekowa chemioterapia oparta na platynie) to w III linii można zastosować monoterapię docetakselem (3 ekspertów), monoterapię winorelbina (3 ekspertów), monoterapię gemcytabiną (2 ekspertów), monoterapię pemetreksedem (1 ekspert), inne taksany niż docetaksel (1 ekspert),
- chemioterapię w I linii leczenia, TKI-EGFR w II linii leczenia, to w III linii można zastosować: monoterapię pemetreksedem (2 ekspertów), monoterapię gemcytabiną (2 ekspertów), monoterapię docetakselem (2 ekspertów), monoterapię winorelbina (1 ekspert).

## **2.8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA**

Pomimo postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, wyniki terapii wciąż pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są znacznie niższe niż w przypadku innych typów nowotworów [61], [62]; ponadto:



- rak płuca powoduje największą utratę lat życia skorygowanych niepełnosprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych oraz generuje największe po raku piersi koszty związane z niezdolnością do pracy [86],
- leczenie raka płuca w Polsce jest niedofinansowane [86],
- **50-60% pacjentów leczonych standardowymi EGFR-TKI, w ciągu średnio 9-13 miesięcy nabywa oporność na leczenie z powodu wystąpienia mutacji T790M [9], w przypadku takich pacjentów zgodnie z polskimi i światowymi wytycznymi klinicznymi standardem postępowania jest podanie ozymertynibu,**
- **zgodnie z wynikami badania REFLECT, w rzeczywistej praktyce klinicznej obserwowany jest pozytywny trend w zakresie wdrażania terapii z zastosowaniem TKI-EGFR w leczeniu pacjentów z rakiem płuca, jednak ich wykorzystanie jest wciąż na zbyt niskim poziomie w stosunku do oczekiwań pacjentów co do możliwości zastosowania skutecznych metod terapii celowanych,**
- w przypadku niepowodzenia I czy II linii leczenia następuje znaczne obniżenie jakości życia pacjentów, ponadto nie u wszystkich jest możliwe zastosowanie leczenia kolejnych linii;
- istotny problem stanowi skuteczne leczenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, które często pojawiają się w przebiegu zaawansowanego NDRP i negatywnie wpływają na komfort życia chorych, utrudniając codzienne funkcjonowanie,
- **aktualnie obowiązujące programy lekowe nie uwzględniają leczenia pacjentów w przypadku wystąpienia oligoprogresji, pomimo, że polskie wytyczne kliniczne [3] dopuszczają możliwość dalszego leczenia z zastosowaniem TKI-EGFR przy równoczesnym wdrożeniu leczenia miejscowego (resekcja lub radioterapia — szczególnie stereotaktyczna pod warunkiem możliwości jej zastosowania), w przypadku chorych z wystąpieniem pojedynczych przerzutów w jednym narządzie, przy jednoczesnej odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu,**
- zdarzają się przypadki zastosowania u pacjentów z NDRP i mutacjami genu *EGFR* - chemioterapii w I linii leczenia, a TKI-EGFR dopiero w II linii leczenia, co jest nieprawidłowym postępowaniem, które najprawdopodobniej wynika z niedoskonałości systemu opieki zdrowotnej (zaniechania właściwej diagnostyki przez lekarza, bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik badania genetycznego czy potrzeby szybkiego wdrożenia terapii z powodu zaostrzenia choroby). W praktyce taka sytuacja nie powinna mieć miejsca, na co wskazują zarówno eksperci ankietowani na potrzeby niniejszego opracowania (szczegóły w rozdziale 9.9), jak i eksperci ankietowani przez AOTMiT [91]. Co więcej zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi [3], u wszystkich pacjentów chorych na zaawansowanego raka płuca (innego niż płaskonabłonkowy) niezbędne jest przeprowadzenie oceny występowania mutacji m.in. w genie *EGFR*, których obecność jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia ukierunkowanego TKI EGFR, stanowiącego najbardziej optymalne leczenie w tej grupie chorych.



### 3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®; tabletki powlekane) w monoterapii, w ramach trzeciej i kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacją T790M w genie kodującym EGFR [2].

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) może być również stosowany w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR [2].

Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 2.02.2016 roku, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR [2]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że ozymertynib jest najszybciej zarejestrowanym lekiem w historii – od momentu podania pierwszej dawki pacjentowi w ramach badania klinicznego minęły niecałe 3 lata. **FDA nadała terapii status przełomowej i oceniała lek w trybie przyspieszonym, podobnie jak EMA.** Ponadto w czerwcu 2018 roku, z uwagi na pozytywne wyniki badania o akronimie FLAURA, wskazanie rejestracyjne zostało rozszerzone o leczenie I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie EGFR [2], [39].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) nadała ozymertynibowi w 2014 roku status leku sierocego, w terapii pacjentów z NDRP z mutacją w genie *EGFR* [34].

Ozymertynib jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRs) z obecną mutacją aktywującą w genie kodującym te receptory, prowadzącą do zwiększenia wrażliwości na leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacją T790M warunkującą oporność na EGFR-TKI [2], [38]. W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych NDRP z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość (mutacjami aktywującymi) oraz z mutacją T790M (pozorne IC<sub>50</sub>s od 6 nM do 54 nM wobec ufosforylowanego EGFR). Takie oddziaływanie prowadzi do zahamowania wzrostu komórek, lecz wykazuje istotnie mniejszą aktywność wobec EGFR w komórkach linii dzikich (pozorne IC<sub>50</sub> od 480 nM do 1,8 μM wobec ufosforylowanego EGFR). Podanie ozymertynibu doustnie prowadzi do zmniejszenia guza nowotworowego zarówno w przypadku heteroprzeszczepu komórek NDRP z mutacjami EGFRm oraz T790M, jak i w przypadku modeli raka płuca u myszy transgenicznym [2].

**Ozymertynib ze względu na unikalny, podwójny mechanizm działania zaliczany jest do EGFR-TKI trzeciej generacji; w przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej (erlotynibu,**

**gefitynibu) i drugiej generacji (afatynibu) nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym EGFR, ale nie z prawidłowym (dzikim) wariantem EGFR, co wpływa na lepszy profil bezpieczeństwa terapii [38].**

**Skuteczność kliniczna ozymertynibu została potwierdzona w badaniach klinicznych, zarówno w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia I linii z zastosowaniem terapii za pomocą EGFR-TKI (badanie AURA 3) [2], [88], jak i w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmujących również stosowanie EGFR-TKI (badanie AURA2 oraz AURAex) [2], [66].**

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed jego zastosowaniem należy potwierdzić lub wykluczyć obecność mutacji w genie *EGFR* w materiale z guza lub próbkach osocza z użyciem walidowanej metody testowej [2].

Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg, raz na dobę, codziennie o tej samej porze bez związku z przyjmowaniem posiłków. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności terapii. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) należy przyjąć tę dawkę, z wyjątkiem sytuacji, gdy planowy czas przyjęcia kolejnej dawki przypada w okresie do 12 godzin od czasu zauważenia opuszczenia dawki. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku. W przypadku konieczności redukcji dawki Tagrisso® (ozymertynibu), dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę [2].

Szczegółowe wytyczne dotyczące redukcji dawki znajdują się w Aneksie (Rozdz. 9.7) do niniejszego opracowania oraz w Charakterystyce produktu leczniczego Tagrisso® [2].

**Skuteczność ozymertynibu w II lub dalszej linii leczenia w oparciu o dane z ChPL [2] oraz publikacji z wynikami badań AURA2 oraz AURAext [79]**

W dwóch jednoramiennych, otwartych badaniach klinicznych o akronimach AURA2 (N=210) oraz AURAex (faza 2, kohorta leczenia przedłużonego, N=201) [79] analizowano efektywność kliniczną ozymertynibu stosowanego u pacjentów z NDRP i potwierdzoną mutacją T790M w genie *EGFR*, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującego stosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR. Spośród 411 pacjentów objętych analizą, 282 chorych otrzymało ozymertynib w co najmniej III linii leczenia.

### ***Wpływ ozymertynibu na przeżycie całkowite (OS)***

**W chwili przeprowadzania analizy przeżycia całkowitego (data odcięcia danych: 1 maj 2018) mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 26,8 miesiący (95%CI: 24,0-29,1 miesiący).** Z kolei mediana OS w subpopulacji pacjentów, stosujących ozymertynib w II linii leczenia wyniosła 26,5 miesiący (95%CI: 24,0-31,7 miesiący), **a w subpopulacji pacjentów, stosujących ozymertynib w  $\geq$ III linii leczenia wyniosła 26,8 miesiący (95%CI: 22,1-29,9 miesiący).** Odsetki pacjentów żyjących po 12 miesiącach, 24 miesiącach oraz 36 miesiącach były podobne między grupą chorych stosujących ozymertynib w II linii vs.  $\geq$ III linii leczenia:

- 12 miesiący: 83% [95% CI: 75%;88%] vs **78% [95% CI: 73%;83%];**
- 24 miesiący 59% [95% CI: 50%;67%] vs **53% [95% CI: 47%;59%];**
- 36 miesiący: 37% [95% CI: 29%;46%] vs **37% [95% CI: 32%;43%] [79].**

**Obserwowane wartości OS, w poszczególnych badaniach AURA2 i AURAex były porównywalne i wydaje się, że liczba stosowanych wcześniej linii leczenia nie wpływa na wielkość uzyskanego efektu klinicznego.**

### ***Wpływ ozymertynibu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)***

Przeżycie wolne od progresji oceniono w ogólnej populacji pacjentów (nie wyszczególniono wyników dla kohorty chorych stosujących ozymertynib w II linii lub w III i dalszej linii). Ogółem w przypadku 68% pacjentów wystąpiła progresja choroby. **W chwili przeprowadzania analizy przeżycia (data odcięcia danych: 01.11.2016) mediana PFS w populacji ogólnej (ocena BICR – ang. *blinded independent central review*; zaślepiena niezależna ocena centralna) wyniosła 9,9 miesiący (95%CI: 9,5; 12,3 miesiący),** po 6, 12 i 24 miesiącach, żyło i nie wykazywało objawów progresji odpowiednio 70%, 46% i 24% pacjentów. Mediana PFS w przypadku pacjentów z obecnością lub nie przerzutów do centralnego układu nerwowego wynosiła odpowiednio 8,2 miesiący (95% CI: 6,9-9,7 miesiący) i 12,4 miesiący (95% CI: 9,8-13,8 miesiący). Z kolei w ocenie badaczy, progresję odnotowano w przypadku 79% pacjentów, a mediana PFS wyniosła 11,1 miesiący (95%CI: 9,7-12,5 miesiący).

W sumie 175 z 411 pacjentów (43%) korzystało z dalszego leczenia NDRP, w tym 166 (40%) pacjentów po wystąpieniu progresji choroby według oceny badacza, 4 (1%) pacjentów przed wystąpieniem progresji, i 5 pacjentów (1%) bez progresji. Spośród 301 pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby zgodnie z oceną badacza, 221 (73%) kontynuowało leczenie ozymertynibem przez >7 dni od pierwszych objawów progresji zdefiniowanych przez RECIST, mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,4 miesiąca (zakres: 1,7-9,4 miesiąca; 25. -75 centyl). Wśród tych pacjentów, u 177 chorych ozymertynib został odstawiony w okresie czasu do odcięcia danych (01.11.2016). U 137 ze 177 pacjentów (77%) wykazywało obiektywną progresję choroby, a 123 z 177 (69%) otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową [79].

### ***Odpowiedź na leczenie i kontrola choroby***

Wśród pacjentów, którzy kwalifikowali się do przeprowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie (ocena BICR, data odcięcia danych: 01.11.2016), współczynnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 66% (262 z 398 pacjentów; 95% CI: 61%-70%). Był on zgodny z ORR określonym w populacji FAS (ang. *Full-analysis set*) wynoszącym 64% (263 z 411 pacjentów; 95% CI: 59%-69%) oraz ORR określonym w oparciu o ocenę przeprowadzoną przez badacza w populacji FAS (ORR=73%; 299 z 411 pacjentów; 95% CI: 68% -77%). Wartości odsetków obiektywnych odpowiedzi wg BICR powyżej 50% były obserwowane we wszystkich analizowanych predefiniowanych podgrupach, wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, przynależność etniczną, wiek pacjenta oraz region. Jednak warto zaznaczyć, że zaobserwowano trend w kierunku zwiększonego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których mutacja T790M współwystępowała z delecjami w eksonie 19, w porównaniu z współwystępowaniem mutacji T790M i L858R (70% vs 57%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 12,3 miesiące (95%CI: 11,2-13,8 miesiące). Nie stwierdzono wpływu liczby zastosowanych u pacjentów linii leczenia na czas trwania odpowiedzi (II linia leczenia – 11,1 miesiące, 95%CI: 9,0-15,1 miesiące; ≥III linie leczenia – 12,5 miesiące; 95%CI: 11,1; 15,1 miesiące). Kontrolę choroby uzyskano w przypadku 91% pacjentów (361 z 398 pacjentów; 95%CI: 87%-93%) [79].

### ***Wpływ ozymertynibu na jakość życia (QoL)***

Ocenę jakości życia przeprowadzono jedynie w populacji pacjentów biorących udział w badaniu AURA2 (142/199 pacjentów stosowało ozymertynib w ≥III linii leczenia). Kwestionariusz jakości życia EQ-5D-5L uzupełniło 175 chorych. Obserwowana poprawa stanu zdrowia dotyczyła głównie zmniejszenia nasilenia depresji / lęku i bólu / dyskomfortu. Pacjenci leczeni ozymertynibem doświadczyli również poprawy w zakresie wartości użyteczności stanu zdrowia. Średnia wartość użyteczności stanu zdrowia na początku badania wynosiła 0,745. Po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia wartość ta wzrosła do 0,819, a poprawa utrzymywała się powyżej wartości wyjściowych do 60. tygodnia leczenia (0,798) [80].

### ***Profil bezpieczeństwa ozymertynibu***

Większość pacjentów zgłosiła wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego (99%; 408 z 411 pacjentów). Najczęstszymi, prawdopodobnie związanymi przyczynowo z terapią ozymertynibem, zdarzeniami niepożądanymi były wysypka (42%), biegunka (39%), suchość skóry (32%) i zanokcica (32%). Większość z tych zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie (stopień 1 lub 2). Ogólnie ozymertynib był dobrze tolerowany przez pacjentów, a dodatkowo charakteryzował się niską częstością występowania zdarzeń niepożądanych o ≥3 stopniu nasilenia [79].

## **Skuteczność ozymertynibu w III linii leczenia w oparciu o badanie z randomizacją Nie i wsp. 2018 [90]**

Badanie Nie i wsp. 2018 [89] to wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, które dotyczyło zastosowania ozymertynibu w leczeniu III linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP z obecną mutacją T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia (w schemacie TKI-EGFR – chemioterapia lub chemioterapia – TKI-EGFR) w bezpośrednim porównaniu do docetakselu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem (N=147; z czego 74 pacjentów przydzielono do grupy stosującej ozymertynib, a 73 chorych do grupy otrzymującej docetaksel w skojarzeniu z bewacyzumabem).

### ***Wpływ ozymertynibu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)***

Stosowanie ozymertynibu w porównaniu do docetakselu z bewacyzumabem wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) dłuższego PFS (HR=0,23; 95% CI: 0,12–0,38). Mediana PFS wyniosła 10,20 miesiąca w grupie stosującej ozymertynib i 2,95 miesiąca w grupie stosującej docetaksel + bewacyzumab. W zakresie przeżycia wolnego od progresji, pacjenci odnosili korzyść kliniczną z leczenia ozymertynibem, niezależnie od statusu mutacji genu *EGFR*: T790M + delecja w egzonie 19 (N=41) vs T790M + mutacja punktowa L858R (N=33) – HR=1,27; 95%CI: 0,76; 2,33;  $p=0,361$ .

### ***Wpływ ozymertynibu na przeżycie całkowite (OS)***

W chwili przeprowadzania analizy przeżycia całkowitego (data odcięcia danych: 15 lutego 2017 roku) **mediana OS w grupie stosującej ozymertynib wynosiła 15,65 (95%CI: 10,35; 11,96) miesięcy**, a w grupie przyjmującej docetaksel + bewacyzumab 15,29 (95%CI: 9,86; 11,25) miesięcy. Nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie przeżycia ogólnego (HR=0,79; 95% CI: 0,38–1,61;  $p = 0,551$ ). Jednak interpretując ten wynik, należy mieć na uwadze fakt, że brak istotnych statystycznie różnic może być spowodowany efektem cross over - przejścia wszystkich pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia docetakselem z bewacyzumabem do grupy stosującej ozymertynib, co mogło przełożyć się na zwiększenie uzyskanego efektu klinicznego w grupie kontrolnej. Natomiast, podobnie jak w przypadku analizy PFS, w przypadku OS również nie stwierdzono wpływu rodzaju mutacji genu EGFR (T790M + delecja w egzonie 19 (N=41) vs T790M + mutacja punktowa L858R (N=33) na obserwowany efekt kliniczny leczenia ozymertynibem – HR=0,78; 95%CI: 0,26; 2,27;  $p=0,638$ .

### ***Odpowiedź na leczenie i kontrola choroby***

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 61,6% (95% CI: 55,5–67,7) wśród pacjentów stosujących ozymertynib i był istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) wyższy niż w grupie stosującej docetaksel i bewacyzumab – 8,3% (95% CI: 1,3–15,3). Dwa pacjentów stosujących ozymertynib osiągnęło pełną odpowiedź na leczenie, podczas gdy żaden pacjent leczony docetakselem z bewacyzumabem nie uzyskał całkowitej odpowiedzi. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wskaźnika odpowiedzi pomiędzy pacjentami, u których status mutacji T790M EGFR określano na podstawie badania krwi lub wycinka tkanki. Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 87,7% (95% CI, 79,8–95,4) wśród pacjentów stosujących ozymertynib i był istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) wyższy niż w grupie stosującej docetaksel i bewacyzumab – DCR=43,1% (95% CI, 35,1– 50, 9).

**W zakresie jakości życia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.**

### ***Profil bezpieczeństwa ozymertynibu***

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym wśród pacjentów leczonych ozymertynibem była wysypka lub trądzik skórny, który wystąpił u 35,6% pacjentów w porównaniu do 1,4% chorych w grupie leczonej docetakselem z bewacyzumabem ( $p < 0,001$ ). Biegunka i suchość skóry występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ozymertynibu niż w grupie stosującej docetaksel z bewacyzumabem (26,0% vs 6,9%, 28,8% vs 1,4%). Natomiast występowanie anoreksji, nudności i wymiotów raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej docetakselem i bewacyzumabem. W żadnej z grup nie stwierdzono zgonów związanych z zastosowanym leczeniem. W przypadku terapii ozymertynibem występowanie zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 lub 4 stopnia obserwowano bardzo rzadko, podczas gdy częstość występowania takich zdarzeń była wyższa w grupie leczonej docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem.

**Podsumowując, ozymertynib stosowany w terapii NDRP z mutacją T790M po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (terapia II i kolejnych linii) wykazuje skuteczność kliniczną (m.in. w zakresie uzyskania wysokich wskaźników odpowiedzi oraz znaczących klinicznie efektów pod względem wydłużenia czasu życia wolnego od progresji choroby nowotworowej lub zgonu z powodu progresji) przy równoczesnych niewielkich działaniach niepożądanych i pozytywnym wpływie na jakość życia pacjentów z mutacją T790M genu *EGFR*. Należy również zaznaczyć, że uzyskane w badaniach AURA2 i AURAex wyniki z zakresu liczby obiektywnych odpowiedzi i mediany czasu przeżycia wolnego od progresji podczas terapii ozymertynibem w II i kolejnej linii leczenia są obiecujące w porównaniu z innymi metodami leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których rozwinęła się**



**oporność na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR I i II generacji.** W przypadku terapii z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu ORR wynosiła 34%, a mediana przeżycia wolnego od progresji 5-4 miesiące. Porównywalne wyniki uzyskano w subpopulacji pacjentów z mutacją T790M genu *EGFR*: ORR = 39% i mediana PFS = 5,3 miesiące. Dodanie gefitynibu do cisplatyny i pemetreksedu nie poprawiło skuteczności zastosowanego schematu leczenia [81], [82]. Podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi i medianę przeżycia wolnego od progresji odnotowano w przypadku zastosowania afatynibu w skojarzeniu z chemioterapią jednolekową – odpowiednio: 32% i 5-6 miesiące. Znacznie gorsze wyniki uzyskano w przypadku zastosowania samej chemioterapii jednym lekiem: 13% pacjentów uzyskało odpowiedź obiektywną, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 2,8 miesiąca (pacjenci z nawrotowym/opornym NDRP po  $\geq 1$  linii chemioterapii, u których guzy uległy progresji po początkowej kontroli choroby [ $\geq 12$  tygodni] erlotynibem / gefitynibem, a następnie afatynibem) [83]. Z kolei badanie Nie i wsp. [90] jest pierwszym opublikowanym badaniem oceniającym efektywność ozymertynibu w III linii leczenia NDRP. Poza skutecznością ozymertynibu w badaniu tym wykazano, że obecność mutacji T790M genu EGFR stanowi pozytywny czynnik predykcyjny dla terapii ozymertynibem (również w III linii leczenia), a negatywny w przypadku chemioterapii lub zastosowania przeciwciał monoklonalnych VEGF. Wyniki te potwierdzają, że w przypadku wystąpienia mutacji T790M genu EGFR stosowanie ozymertynibu stanowi najlepszą opcję terapeutyczną dla pacjentów z NDRP. Dodatkowo wykazano, że ozymertynib pozwala na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z NDRP i obecną mutacją T790M, niezależnie od stosowanej wcześniej sekwencji leczenia – TKI-EGFR w I linii i chemioterapia w II linii lub odwrotnie, chemioterapia w I linii i TKI-EGFR w II linii leczenia.

Należy również zaznaczyć, że ozymertynib, tak jak inne inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, cechuje się odmiennym profilem toksyczności, a typowe działania niepożądane charakterystyczne dla chemioterapii (np. nudności, wymioty, wypadanie włosów, mielotoksyczność) występują bardzo rzadko podczas leczenia EGFR-TKI. Działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie, są odwracalne i łatwo poddają się leczeniu objawowemu [75].

**Biorąc pod uwagę opisane wyżej wyniki badań AURA2, AURAex oraz Nie i wsp. 2018 [90], ozymertynib jest obecnie najlepszą opcją terapeutyczną w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.**



#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w trzeciej i kolejnych liniach leczenia u chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z obecnością aktywującej mutacji genu *EGFR* oraz mutacji T790M w genie *EGFR*, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych/ schematów leczenia w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [35] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [36], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

##### **4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Jako potencjalne komparatory dla ozymertynibu stosowanego w trzeciej i dalszej linii leczenia u chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji aktywującej genu *EGFR* oraz mutacji T790M w genie *EGFR* wybrano sposób postępowania, zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce oraz na świecie. Ponadto, zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, w ramach przedłożonej analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [36].

##### **4.1.1. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ**

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [3], schematy chemioterapii stosowane w leczeniu miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień zaawansowania IIIA [chorzy nieoperacyjni] i IIIB) powinny zawierać pochodne platyny. Zastosowanie schematów bez pochodnych platyny można rozważyć jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków.

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnionym (stopień zaawansowania IV), w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie paliatywnej chemioterapii,

leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego [3].

U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. **Aktualnie standardem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR*, jest stosowanie preparatów z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI), tj. ozymertynibu, erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu.** W tej grupie chorych stosowanie EGFR-TKI jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia, a w przypadku ozymertynibu (leku III generacji) – w drugiej linii leczenia tj. u chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI I i II generacji oraz z obecnością mutacji T790M [3].

Należy podkreślić, że **inne preparaty stosowane w ukierunkowanym leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca**, takie jak inhibitory ALK/ROS1 (kryzotynib, alektynib, certynib, brygatynib), przeciwciała monoklonalne będące inhibitorem receptora programowanej śmierci typu 1 [PD-1] (pembrolizumab, niwolumab) lub inhibitorem ligandu PD-1 (atezolizumab), a także inhibitor angiogenezy (nintedanib) **nie są wskazane do stosowania u chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR*, stąd nie stanowią odpowiednich komparatorów dla porównania z ozymertynibem we wnioskowanym wskazaniu.**

**Ponadto, według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, można rozważyć ich dalsze stosowanie z jednoczesnym leczeniem miejscowym tj. resekcją lub radioterapią.** Z kolei, u chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii [3].

Co istotne, wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 roku [3] nie odnoszą się do sposobu postępowania w ramach III i kolejnej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

W pozostałych zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (por. rozdz. 2.7.) również brak jest jasno określonych standardów postępowania w trzeciej i kolejnej linii leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Według wytycznych opracowanych przez *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2018 roku [65] (aktualizacja w 2020 roku) odnoszących się do leczenia uogólnionego, niedrobnokomórkowego raka płuca powyżej pierwszej linii:

- wszyscy pacjenci z kliniczną opornością na EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji powinni być badani w kierunku obecności mutacji T790M, a **u chorych T790M-dodatnich standardem leczenia jest ozymertynib** [siła zaleceń IA],
- **u chorych z progresją po leczeniu ozymertynibem** (w ramach II linii leczenia), ale także u pacjentów bez mutacji T790M lub u których nie można wykonać re-biopsji, **aktualnym standardem leczenia jest dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny** [siła zaleceń IA], a u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i przy braku przeciwwskazań do immunoterapii można rozważyć skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu z karboplatiną lub/i paklitaksem [siła zaleceń IIIA].

Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2017 roku [28] z zakresu systemowego leczenia uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wskazują że:

- **dla trzeciej linii leczenia** u chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR*, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 1 preparat z grupy EGFR-TKI w ramach terapii pierwszej linii oraz chemioterapię opartą na związkach platyny, **brak jest wystarczających dowodów naukowych pozwalających na rekomendowanie immunoterapii ponad chemioterapię z zastosowaniem pemetksedu lub docetakselu** [jakość dowodów - niewystarczająca, siła rekomendacji – słaba],
- dla czwartej linii leczenia nie ma wystarczających danych by wydać rekomendację stojącą za lub przeciw stosowaniu leków cytotoksycznych. Lekarz wraz z pacjentem powinni rozważyć możliwość leczenia eksperymentalnego, udział w badaniu klinicznym lub stosowanie najlepszej opieki wspomagającej (BSC).

Z kolei, zgodnie z rekomendacjami *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2020 roku, u chorych z NDRP, mutacją aktywującą w genie *EGFR* i progresją po leczeniu erlotynibem, gefitynibem, afatynibem lub dakomitynibem, w przypadku potwierdzenia mutacji T790M należy zastosować ozymertynib[64].

Eksperti z *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) w wytycznych praktyki klinicznej zaktualizowanych w 2020 roku, w przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIB i IV oraz mutacjami w obrębie genu *EGFR*, u których wystąpiła progresja **po leczeniu erlotynibem, gefitynibem, afatynibem** (w ramach pierwszej linii) **lub ozymertynibem** (w drugiej linii) można zastosować: dwulekową chemioterapię opartą na związkach platyny **wraz z leczeniem**

**podtrzymującym za pomocą pemetreksedu** lub terapię karboplatyną w skojarzeniu z pemetreksedem [31].

Wytyczne *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) [84] z zakresu postępowania terapeutycznego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie *EGFR*, opublikowane w 2016 roku wskazują jedynie na stosowanie EGFR-TKI III generacji tj. ozymertynibu w sytuacji potwierdzenia obecności mutacji T790M po wystąpieniu progresji w czasie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR I lub II generacji tj. erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem. **W przypadku wystąpienia progresji po zastosowaniu EGFR-TKI III generacji, można rozważyć udział w badaniu klinicznym lub rozpoczęcie chemioterapii.**

#### **4.1.2. STATUS REFUNDACYJNY PREPARATÓW STOSOWANYCH W LECZENIU NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W MUTACJĄ W GENIE *EGFR***

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku [25], w ramach katalogu chemioterapii, w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) refundowane ze środków publicznych w Polsce są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan, winkrystyna, winorelbina. Dodatkowo w ramach katalogu chemioterapii finansowane są również dwa preparaty z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR-TKI: erlotynib, gefitynib (w ramach I lub II linii leczenia) [25].

Natomiast dwa inne inhibitory EGFR-TKI, rekomendowane do stosowania w ukierunkowanym leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie *EGFR*, tj. afatynib i ozymertynib, finansowane są w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)“:

- afatynib w pierwszej linii leczenia chorych z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *EGFR* wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu,
- ozymertynib w terapii pierwszej linii pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca, u których występuje mutacja w genie *EGFR* lub w terapii drugiej linii u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem (stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) z obecną mutacją T790M w genie *EGFR*.

**Erlotynib, gefitynib i afatynib stosowane w ukierunkowanym leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w *EGFR* nie są aktualnie refundowane w leczeniu trzeciej linii, stąd też zostały wykluczone jako potencjalne interwencje alternatywne dla ozymertynibu stosowanego w analizowanym wskazaniu.**

**Preparatami refundowanymi ze środków publicznych u chorych na nowotwór płuca, niezależnie od linii leczenia, pozostają leki z katalogu chemioterapii, które mogą stanowić potencjalne komparatory do porównania z ozymertynibem - preparatem EGFR-TKI podawanym w trzeciej i kolejnej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.**

Wszystkie wyżej opisane opcje terapeutyczne w terapii NDRP są w Polsce dostępne dla pacjentów bezpłatnie [25] – szczegóły przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

#### **4.1.3. TECHNOLOGIE OPCJONALNE STOSOWANE W III I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA W ANALIZOWANEJ POPULACJI PACJENTÓW W RZECZYWISTEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ W POLSCE**

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono ankietę wśród ekspertów klinicznych, która dotyczyła między innymi możliwych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach polskiej praktyki klinicznej wśród pacjentów z analizowanej populacji pacjentów. Szczegółowy opis kwestionariusza oraz odpowiedzi ankietowanych ekspertów przedstawiono w rozdziale 9.9.

Eksperti wskazali, że dalsze postępowanie terapeutyczne zależy od zastosowanego wcześniej leczenia. W przypadku pacjentów z NDRP, z mutacjami genu *EGFR* po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia, u których wcześniej nie stosowano ozymertynibu (refundowanego w Polsce w II linii leczenia po niepowodzeniu I linii terapii z zastosowaniem TKI-EGFR I lub II generacji), a którzy otrzymali:

- TKI-EGFR (I lub II) generacji w I linii leczenia, a chemioterapię w II linii leczenia (najczęściej dwulekowa chemioterapia oparta na platynie) w III linii stosowana jest monoterapia docetakselem (3 ekspertów), monoterapia winorelbiną (3 ekspertów), monoterapia gemcytabiną (2 ekspertów), monoterapia pemetreksedem (1 ekspert) lub inne taksany niż docetaksel (1 ekspert),
- chemioterapię w I linii leczenia, TKI-EGFR w II linii leczenia, w III linii stosowana jest: monoterapia pemetreksedem (2 ekspertów), monoterapia gemcytabiną (2 ekspertów), monoterapia docetakselem (2 ekspertów), monoterapia winorelbiną (1 ekspert).

## **4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPparatorÓW**

Zdecydowana większość omówionych w niniejszym opracowaniu wytycznych klinicznych została opublikowana stosunkowo niedawno, bądź zostały one zaktualizowane w ciągu kilku ostatnich lat. W

związku z tym dla pacjentów z NDRP z mutacjami w obrębie genu *EGFR* dostępne już było leczenie celowane z zastosowaniem TKI-EGFR. **Wytyczne PTOK, ale także ESMO, ASCO, NCCN, NICE i IASLC jasno wskazują, że standardowym postępowaniem w przypadku pacjentów cierpiących na NDRP jest diagnostyka pod kątem mutacji w obrębie m.in. genu *EGFR*, a w przypadku pozytywnego wyniku wdrożenie najbardziej optymalnego leczenia czyli, zastosowanie TKI-EGFR I lub II generacji w I linii leczenia, a po wystąpieniu progresji i stwierdzeniu obecności mutacji T790M genu *EGFR* wdrożenie ozymertynibu (II linia). Wspomniane wytyczne nie precyzują postępowania w III i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*, ponieważ taka sytuacja, w której pacjenci z obecnymi mutacjami genu *EGFR* nie otrzymali leczenia odpowiednimi TKI-EGFR nie powinna mieć miejsca w praktyce klinicznej i wynika ona z nieprawidłowo przeprowadzonego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. W związku z tym można założyć, że rekomendacje wskazujące na zasadność terapii ozymertynibem jako leczenia z wyboru w przypadku chorych z potwierdzoną mutacją T790M nie są zależne od linii leczenia. Podejście to jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym ozymertynibu, który przez EMA został zarejestrowany do leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym *EGFR*, bez wskazania konkretnej linii leczenia [2].**

Jeszcze w zeszłej dekadzie nie było jasne czy pacjentom cierpiącym na NDRP należy proponować leczenie trzeciego rzutu, po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia. Jednak dzięki rosnącej dostępności zarówno środków chemioterapeutycznych, jak i preparatów biologicznych, oraz lepszej kontroli ich toksyczności doszło do zwiększenia liczby pacjentów wymagających dalszego leczenia. Dodatkowo niektóre badania wykazały, że pomimo obaw przed toksycznością kolejnych terapii, pacjenci domagają się dalszego aktywnego leczenia choroby [92].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2019) schematy chemioterapii zawierające cisplatynę stosowane są w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP, natomiast chemioterapia drugiej linii u wybranych chorych bez zaburzeń w obrębie genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii można obejmować podawanie docetakselu lub pemetreksedu. Jak podkreślono, poza ww. lekami nie wykazano skuteczności innych leków cytotoksycznych w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [3].

Jednocześnie, ekspert kliniczny ankietowany przez agencję AOTMiT na potrzeby raportu w sprawie zasadności finansowania ozymertynibu ze środków publicznych we wskazaniu: rak gruczołowy płuca z mutacją T790M w genie *EGFR* w III i kolejnej linii [85] wskazał, że u chorych z wnioskowanej populacji, którzy otrzymali wcześniej jeden z inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji oraz 2-lekową

chemioterapię opartą na związkach platyny, można rozważyć zastosowanie monoterapii docetakselem lub pemetreksedem lub leczenia objawowego. Stanowisko to pozostaje zbieżne z rekomendacją ASCO 2017 [28].

Natomiast eksperci kliniczni, ankietowani na potrzeby niniejszego opracowania, **jako najczęściej stosowane schematy leczenia po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii leczenia pacjentów z NDRP i mutacjami genu *EGFR*, w ramach polskiej praktyki klinicznej wskazali:**

- monoterapię: docetakselem (3 ekspertów), winorelbiną (3 ekspertów), gemcytabiną (2 ekspertów), pemetreksedem (1 ekspert) lub innym taksanem niż docetaksel (1 ekspert) – w przypadku chorych po zastosowaniu TKI-EGFR (I lub II) generacji w I linii leczenia, a chemioterapię w II linii leczenia;
- monoterapię: pemetreksedem (2 ekspertów), gemcytabiną (2 ekspertów), docetakselem (2 ekspertów), winorelbiną (1 ekspert) – w przypadku chorych po zastosowaniu chemioterapii w I linii leczenia, a TKI-EGFR w II linii leczenia.

**Biorąc po uwagę, że stan kliniczny wskazany we Wniosku wynika jedynie z braku możliwości wdrożenia zalecanej ścieżki leczenia onkologicznego pacjentów z NDRP, ponieważ jest konsekwencją nieplanowanych przeszkód uniemożliwiających zastosowanie EGFR-TKI starszej generacji w I linii czy ozymertynibu w II linii (np. brak możliwości przeprowadzenia testu na obecność mutacji w genie *EGFR* przed rozpoczęciem leczenia celowanego, czy opóźnione wyniki testów genetycznych przy pogarszającym się stanie klinicznym pacjenta), wybór komparatorów w analizowanym wskazaniu oparto przede wszystkim na wskazaniach polskich ekspertów klinicznych (ankietowanych zarówno przez AOTMiT [85], jak i na potrzeby przygotowania niniejszego opracowania), które w najlepszym stopniu odzwierciedlają rzeczywistą polską praktykę kliniczną. W związku z powyższym można przyjąć, że odpowiednim komparatorem do porównania względem ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie chemioterapia - zgodnie z wskazaniami ekspertów najczęściej stosowane schematy to monoterapia pemetreksedem (20%), gemcytabiną (20%), docetakselem (31%) i winorelbiną (28%).** Uwzględniając fakt, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia ozymertynibem w ramach III i kolejnych linii leczenia, otrzymywali różne schematy terapeutyczne, nie można precyzyjnie określić, jaki rodzaj chemioterapii zostanie zastosowany, ponieważ wybór chemioterapeutyka w dużej mierze zależy od wcześniej stosowanych schematów leczenia.

**Równocześnie uwzględniając zalecenia ekspertów klinicznych z ESMO [65], NCCN [64] oraz NICE [31] wskazujące na możliwość zastosowania u chorych z mutacją T790M chemioterapii opartej na pochodnych platyny po progresji w czasie leczenia drugiej linii za pomocą ozymertynibu (gdzie w pierwszej linii stosowano erlotynib, gefitynib lub afatynib),**



**ale także zakładając, że ozymertynib w ramach trzeciej linii może być zastosowany u chorych, którzy otrzymali uprzednio standardową chemioterapię oraz następnie leczenie ukierunkowane za pomocą EGFR-TKI I lub II generacji z grona komparatorów nie można wykluczyć chemioterapii opartej na związkach platyny.**

Jednocześnie, jak podkreślono w wytycznych PTOK, w przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania EGFR-TKI, a przede wszystkim u chorych na uogólnionego NDRP z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii. Postępowanie to nie będzie stanowiło odpowiedniego komparatora dla ozymertynibu stosowanego w III i dalszej linii leczenia, niemniej paliatywna radioterapia może być stosowana równocześnie z wnioskowaną interwencją lub wraz z najlepszą opieką wspomagającą.

**Podsumowując, najbardziej odpowiednią interwencją alternatywną (komparatorem) do porównania z produktem leczniczym Tagrisso® (ozymertynib) stosowanym w trzeciej i kolejnych liniach leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji aktywującej genu *EGFR* oraz mutacji T790M w genie *EGFR* będzie chemioterapia** - zgodnie z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, natomiast światowe wytyczne praktyki klinicznej [65], [64], [31] wskazują również możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie).

## **5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)**

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia u chorych z NDRP, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS),
  - czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*;) )
  - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR)
  - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*; CR)
  - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*; PR),
  - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*; SD),
  - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*; DCR),
  - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie,
  - czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*),

- głębokość odpowiedzi guza na leczenie (ang. *depth of response*),
- zgon z jakichkolwiek przyczyn,
- zmiana jakości życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem,
  - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych,
  - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych,
  - działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - działań/ zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu ( $\geq 3$  stopnia),
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych,
  - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Czas przeżycia całkowitego, będący standardowym parametrem w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowych, może być niedoskonałym narzędziem w ocenie długoterminowych efektów leczenia, ze względu na zakłócenie przez różne czynniki. Wiarygodną ocenę OS utrudniają często: konstrukcja badania klinicznego, konieczność długiego oczekiwania na wyniki, leki stosowane po zakończeniu badania klinicznego, możliwość przechodzenia pacjentów (np. po wystąpieniu progresji/niepowodzeniu leczenia) z jednego ramienia badania do drugiego (ang. *cross-over*) czy konieczność objęcia badaniem większej grupy pacjentów.

Czas wolny od progresji choroby jest parametrem łatwiejszym do oceny i nie wpływa na niego zastosowanie kolejnych linii leczenia. Ponadto czas wolny od progresji oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych; zgodnie z opinią FDA może być stosowany jako punkt końcowy do oceny działania leku w przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca [63].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W III I KOLEJNYCH LINII LECZENIA U CHORYCH Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA, Z MUTACJĄ T790M W GENIE *EGFR*

### 6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (ozymertynibu) oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) stosowanych w monoterapii III i kolejnych liniach u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością mutacji T790M genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.

**Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenia III i kolejnych linii dorosłych chorych, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością mutacji T790M genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (stan na: październik 2020).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Ozymertynib (produkt lecniczy Tagrisso®)</b>  <b>[Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [37]	<b>Pozytywna [41]</b> (nr 123/2020) Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Leku Tagrisso (ozymertynib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.	<b>Pozytywna [42]</b> (nr 55/2020) Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją w ramach ratunkowego dostępu do technologii produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p><b>Pozytywna [43] (nr 318/2019)</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD010:C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem indywidualnego zastosowania w opisanej we wniosku nietypowej sytuacji klinicznej (chory na raka gruczołowego płuca, z mutacją T790M, z rozsiewem do mózgu, po niepowodzeniu III wcześniejszych linii leczenia: chemioterapii cisplatyna + winorelbina, chemioterapii docetakselem, afatynib), w której postępowanie terapeutyczne było niestandardowe, z uwagi na zmianę rozpoznania histopatologicznego w trakcie leczenia pacjenta.</p>	<p><b>Pozytywna [44] (nr 81/2019)</b></p> <p>Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD010:C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem indywidualnego zastosowania w opisanej we wniosku nietypowej sytuacji klinicznej, w której postępowanie terapeutyczne było niestandardowe, z uwagi na zmianę rozpoznania histopatologicznego w trakcie leczenia pacjenta.</p>
<p><b>Chemioterapia</b> (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny)</p> <p><b>[Komparator]</b></p>	Brak opinii [37]	Brak opinii [37]	Brak opinii [37]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT rekomendują (październik 2020) finansowanie ze środków publicznych ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych dotyczących stosowania chemioterapii (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny) w analizowanym wskazaniu.

## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (ozymertynib, tabletki powlekane) oraz komparatora (chemioterapia paliatywna oparta na platynie), stosowanych w trzeciej i kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością mutacji T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej. Przedstawiono wyłącznie decyzje dotyczące stosowania analizowanej interwencji w ramach III i kolejnych linii leczenia oraz te rekomendacje, w których linia leczenia nie została sprecyzowana.

**Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenia trzeciej i kolejnych linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością mutacji T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (stan na: październik 2020).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [45]	-
	Chemioterapia (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny) [Komparator]	Brak opinii [45]	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]	<b>Pozytywna rekomendacja [47]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie EGFR, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po terapii TKI-EGFR ( <u>nie wyszczególniono linii leczenia</u> ), pod warunkiem obniżenia	2017

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		ceny leku do akceptowalnego poziomu z punktu widzenia efektywności kosztowej.	
	<b>Chemioterapia</b> (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny) <b>[Komparator]</b>	Brak opinii [46]	-
<b>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b>	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®)</b> <b>[Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [48]	-
	<b>Chemioterapia</b> (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny) <b>[Komparator]</b>	Brak opinii [48]	-
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®)</b> <b>[Interwencja wnioskowana]</b>	<b>Pozytywna rekomendacja [50]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie EGFR, z ograniczeniem do pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR ( <u>nie wyszczególniono linii leczenia</u> ).	2017
	<b>Chemioterapia</b> (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny) <b>[Komparator]</b>	Brak opinii [49]	-
		<b>Negatywna rekomendacja [51]</b>	2006

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	<b>Leczenie podtrzymujące pemetreksedem</b>	Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych monoterapii pemetreksedem (produkt leczniczy Alimta®) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po wcześniejszej chemioterapii (w ramach rekomendacji nie sprecyzowano linii leczenia).	
		<b>Pozytywna rekomendacja [52]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych monoterapii pemetreksedem (produkt leczniczy Alimta®) w ramach leczenia podtrzymującego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o innym typie histologicznym niż typ z przewagą płaskonabłonkową, u pacjentów, u których choroba nie postępowała bezpośrednio po chemioterapii opartej na pochodnych platyny (nie wyszczególniono linii leczenia, jednak decyzję oprato na wynikach badań dotyczących zastosowania leczenia podtrzymującego pemetreksedem po I linii leczenia z zastosowaniem chemioterapii opartej na platynie).	2014
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [53]	-
	<b>Chemioterapia (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny) [Komparator]</b>	Brak opinii [53]	-
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [54]	-
	<b>Chemioterapia (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych</b>	Brak opinii [54]	-



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	platyny) [Komparator]		
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	<b>Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®)</b> [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna opinia [56] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w terapii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w obrębie genu EGFR (nie sprecyzowano linii leczenia)	2016
	<b>Chemioterapia</b> (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny) [Komparator]	Brak opinii [55]	-

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; *EGFR* – gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EGFR-TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu.

Do tej pory (listopad 2020) żadna z agencji nie wydała opinii dotyczących refundacji ozymertynibu konkretnie w terapii III i kolejnych liniach dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością mutacji T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. **Jednak należy zaznaczyć, że kanadyjska agencja CDTH [47], szkocka agencja SMC [50] oraz niemiecka agencja G-BA [56] rekomendują finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie EGFR. Agencje te w swoich rekomendacjach nie sprecyzowały linii leczenia, w której miałyby być stosowany ozymertynib. W związku z powyższym, można przypuszczać, że rekomendacja dotyczy również zastosowania ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia.** Należy jednak zaznaczyć, że kanadyjska agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację dla populacji pacjentów, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po terapii TKI-EGFR, a dodatkowo finansowanie ze środków publicznych uwarunkowała koniecznością obniżenia ceny leku przez producenta do akceptowalnego poziomu z punktu widzenia efektywności kosztowej [47]. Również szkocka agencja SMC rekomenduje finansowanie analizowanej interwencji w populację pacjentów z ograniczeniem do tych chorych, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR [50].

W przypadku komparatora – chemioterapii (najczęściej stosowane schematy: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, dwulekowa chemioterapia oparta na platynie) , żadna z agencji nie wydała

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

---



rekomendacji w zakresie finansowania ze środków publicznych chemioterapii w III i kolejnych liniach leczenia NDRP z obecnością mutacji T790M.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany przez Zamawiającego Program lekowy dotyczący zastosowania ozymertynibu w monoterapii, w leczeniu III o kolejnych linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia NDRP z mutacją w genie *EGFR*) - ozymertynib (mutacja *T790M* w genie *EGFR*) [dane nieopublikowane].
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynib), AstraZeneca AB, 2018.
- [3] Krzakowski M, Jassem J [red.] Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. [w] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 - aktualizacja 17.05.2019.
- [4] Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna '2016. Warszawa, listopad 2016 – Raport.
- [5] Dutkowska A, Antczak A. Nowoczesne leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Medycyna po Dyplomie 2018, styczeń; 39-48.
- [6] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C51-C58> (październik 2020).
- [7] Gajewski P [red.]. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2020; (<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>).
- [8] Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(4): 199–211.
- [9] Novello S, Baarlesi F, Califano R i wsp. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016; 27 (Supplement 5): v1–v27.
- [10] Rak płuca- standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Warszawa, maj 2015.
- [11] [http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE\\_POWIKLANIA\\_JAKOSC%20ZYCIA.pdf](http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf) (październik 2020)
- [12] <https://www.mp.pl/interna/table/B16.3.14-1>. (październik 2020).
- [13] [http://www.onkonet.pl/dp\\_klasyfikacja\\_tnm.php](http://www.onkonet.pl/dp_klasyfikacja_tnm.php); [http://www.onkonet.pl/dl\\_rakpluca2.php#menu52](http://www.onkonet.pl/dl_rakpluca2.php#menu52) (październik 2020).
- [14] Domagała-Kulawik J. Rak płuca jako problem zdrowia publicznego. Public Health Forum 2015; 2: 133-139.
- [15] Piorunek T, Młynarczyk W, Goździk J i wsp. Przerzuty raka płuca do narządów odległych. Nowiny Lekarskie 2005; 74(5): 577-581.
- [16] SEER <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (październik 2020).
- [17] Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/> (październik 2020).
- [18] AWA Tagrisso II linia leczenia NDRP [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/037/AWA/037\\_AWA\\_OT\\_4351\\_7\\_2017\\_Tagrisso\\_rak\\_pluca\\_2017.05.12\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf) (październik 2020).
- [19] Krawczyk P, Ramlau R, Chrostowska-Wynimko J i wsp. The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study. J Cancer Res Clin Oncol 2015; 141: 61-68.
- [20] GLOBOCAN Europa [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_site.html.asp?selection=15110&title=Lung&sex=0&type=0&>window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=15110&title=Lung&sex=0&type=0&>window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0) (październik 2020).
- [21] Kieszowska-Grudny A. Zaburzenia psychiczne u chorych na nowotwory – podejście kliniczne. OncoReview 2013; 3(2): 119-128.
- [22] Kruk A, Książek J. Analiza jakości życia chorych operowanych na raka płuca. Problemy Pielęgniarstwa 2017 ; 25(3) : 161-167.
- [23] Gajewska N, Szadowska-Szlachetka Z, Rząca MS i wsp. Jakość życia pacjentów leczonych systemowo z powodu raka płuca. Journal of Education, Health and Sport, 2016 ;6(12) : 520-535.
- [24] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Journal of Oncology 2014; 64(4): 331–335.
- [25] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu->

- refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r (luty 2021).
- [26] ACS <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer.html> (październik 2020).
- [27] NCI [https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/\\_514](https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/_514) (październik 2020).
- [28] ASCO <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.76.7293> (październik 2020).
- [29] Hanna N, Johnson D, Temin S i wsp. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(30): 3484-3516.
- [30] KCE [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_206Cs\\_lung\\_cancer\\_synthesis.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_206Cs_lung_cancer_synthesis.pdf) (październik 2020).
- [31] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/chapter/Recommendations> (październik 2020).
- [32] SIGN <https://www.guideline.gov/summaries/summary/48027/afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutation-positive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer> (październik 2020).
- [33] Ballard P, Yates JW, Yang Z i wsp. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(20):5130-5140.
- [34] FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/208065Orig1s000CrossR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000CrossR.pdf) (październik 2020).
- [35] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku.
- [36] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (lipiec 2018).
- [37] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/> (październik 2020).
- [38] Cross DA, Ashton SE, Giorghiu S i wsp. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4(9): 1046–1061.
- [39] [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180607141123/dec\\_141123\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180607141123/dec_141123_pl.pdf)  
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1086.htm> (październik 2020).
- [40] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/004124/WC500247971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/004124/WC500247971.pdf) (październik 2020).
- [41] Stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 123/2020 w sprawie zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia.
- [42] Opinia Prezesa AOTMiT nr 55/2020 w sprawie zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia.
- [43] Stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 318/2019 w sprawie oceny zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego.
- [44] Opinia Prezesa AOTMiT nr 81/2019 w sprawie oceny zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego.
- [45] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (październik 2020).
- [46] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <https://www.cadth.ca/> (październik 2020).
- [47] CADTH [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nsclc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_fn_rec.pdf) (październik 2020).
- [48] <https://www.nice.org.uk/> (październik 2020)
- [49] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (październik 2020).
- [50] SMC [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2089/osimertinib\\_tagrisso\\_final\\_jan\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2089/osimertinib_tagrisso_final_jan_2017_for_website.pdf) (październik 2020).

- [51] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pemetrexed-alimta-nonsubmission-26806/> (październik 2020)
- [52] SMC [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2150/pemetrexed\\_\\_alimta\\_\\_final\\_november\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2150/pemetrexed__alimta__final_november_2014_for_website.pdf) (październik 2020).
- [53] AWMSG <http://www.awmsg.org/> (październik 2020).
- [54] HAS <https://www.has-sante.fr/portail/> (październik 2020).
- [55] G-Ba <https://www.g-ba.de/> (październik 2020).
- [56] G-Ba [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-219\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf) (październik 2020)
- [57] SBU <http://www.sbu.se/sv/> (październik 2020).
- [58] Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* 2013; 81: 288-293.
- [59] Peters S, Bexelius C, Munk V, Leigh N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer treatment reviews*. 2016;45:139-162.
- [60] Yu HA, Arcila ME, Hellman MD i wsp. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Annals of Oncology* 2014; 25: 423–428.
- [61] Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA i wsp. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4): 556-565.
- [62] Wojciechowska U, Didkowska J. Poprawa przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. Analiza przeżyć pacjentów zdiagnozowanych w latach 2003–2005. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2013, 63,(4): 279–285.
- [63] FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry 2015. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm259421.pdf> (październik 2020)
- [64] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 8. 2020
- [65] Planchard D, Popat S, Kerr K i wsp. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 4): 192-237.
- [66] Ahn Myung-Ju et al. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):892-901.
- [67] Lee CK, Davies L, Wu YL i wsp. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(6); doi: 10.1093/jnci/djw279
- [68] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K i wsp. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 270–277.
- [69] Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K i wsp. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17(5): 1169–1180.
- [70] Yoon HJ, Lee HY, Lee KS i wsp. Repeat biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancers resistant to previous chemotherapy: adequacy and complications. *Radiology* 2012; 265(3): 939–948.
- [71] Chouaid C, Dujon C, Do P i wsp. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: a prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer* 2014; 86(2): 170–173.
- [72] Sun JM, Ahn MJ, Choi YL, Ahn JS, Park K. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013; 82(2): 294–298.
- [73] Li W, Ren S, Li J i wsp. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014; 84(3): 295–300.
- [74] Analiza weryfikacyjna Keytruda [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/062/AWA/062\\_AWA\\_OT.4351.18.2017\\_KEYTRUDA\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/AWA/062_AWA_OT.4351.18.2017_KEYTRUDA_BIP.pdf) (październik 2020)
- [75] Raport „Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuc w Polsce” przygotowany na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca, 2018.

- [76] Krawczyk P., Kałakucka K. Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywnymi genu EGFR z uwzględnieniem częstych i rzadkich mutacji. *NOWOTWORY Journal of Oncology*. 2014;64(6):504-510.
- [77] Krawczyk P. 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.* 2014; 10, 3: 131–137.
- [78] Mann H, Andersohn F, Bodnar C, i wsp. Adjusted Indirect Comparison Using Propensity Score Matching of Osimertinib to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients with EGFRm T790M NSCLC Who Have Progressed after EGFR-TKI. *Clin. Drug Investig.* 2018;38(4): 319-331.
- [79] Ahn Myung-Ju et al. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):892-901.
- [80] Bodnar C, Ryan J, Green M. Health state utility measured by EQ-5D-5L for EGFRm T790M NSCLC patients treated with osimertinib. *Annals of oncology.Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016*. Niemcy. 2016;27. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2016/Health-state-utility-measured-by-EQ-5D-5L-for-EGFRm-T790M-NSCLC-patients-treated-with-osimertinib> (październik 2020)
- [81] Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, i wsp.. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 990–98.
- [82] Soria J, Kim S, Wu Y, et al. Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC resistant to first-line gefitinib: IMPRESS T790M subgroup analysis. *J Thorac Oncol* 2015; 10: S207.
- [83] Schuler M, Yang JC, Park K, et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 417–23.
- [84] Tan DS, Yom SS, Tsao MS, I wsp. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016; 11(7): 946-963.
- [85] AOTMiT. Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. 21.05.2020
- [86] Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro. HealthQuest. Warszawa. Styczeń 2016.
- [87] Addeo A, Hochmair MJ, Janzic U, I wsp. Real-world treatment patterns, clinical outcomes and EGFR/T790M testin practices in patients with EGFRm advanced NSCLC and 1L EGFR TKI therapy. A retrospective multinational study (REFLECT) *Annals of Oncology*. 2020;31(4): S840.
- [88] Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, et al. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA3 trial. *Cancer Science*. 2018;109(6):1930-1938.
- [89] Raport – sytuacja pacjenta z nowotworem płuca – aktualne wyzwania. Warszawa Styczeń 2020.
- [90] Nie K, Zhang Z, Zhang C, i wsp. Osimertinib compared docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018; 121, 5–11.
- [91] AOTMiT. Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozśiew do ośrodkowego układu nerwowego Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.76.2019
- [92] Syrigos KN, Salif MW, Karapanagiotou EM, i wsp. The need for third-line treatment in non-small cell lung cancer: an overview of new options. *Anticancer Research*. 2011;31(2):649-659.
- [93] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2014; 64, 4: 331–335. ([https://journals.viamedica.pl/nowotwory\\_journal\\_of\\_oncology/article/view/NJO.2014.0055/34039](https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0055/34039)), listopad 2020.
- [94] Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemsol® (gemcytabina).
- [95] Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed).
- [96] Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine® (winorelbina) kapsułki miękkie (<https://imeds.pl/navelbine/charakterystyka>); listopad 2020.
- [97] Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine® (winorelbina) koncentrat do infuzji.

- 
- [98] Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord® (docetaksel).
- [99] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord® (cisplatyna).
- [100] Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Accord® (karboplatyna).
- [101] Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Pfizer® (karboplatyna).
- [102] Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 356–366.
- [103] Yu HA, Arcila ME, Rekhman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–2247.
- [104] Blakely CM, Bivona TG. Resiliency of lung cancers to EGFR inhibitor treatment unveiled, offering opportunities to divide and conquer EGFR inhibitor resistance. *Cancer Discov* 2012; 2: 872–875.
- [105] Sprawozdanie z działalności NFZ za 2019 rok.
- [106] Schuler M, Yang JC, Park K, i wsp. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. 2015. *Ann Oncol*.
- [107] Park S, Keam B, Kim SH, i wsp. Pemetrexed Singlet Versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Cancer Res Treat*. 2015; 47(4): 630-637.



## 8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego Programu lekowego oraz kryteria zakończenia udziału w programie [1].....	14
Tabela 2. Częstość występowania wybranych zmian genetycznych w niedrobnokomórkowym raku płuca [4]. .....	18
Tabela 3. Objawy raka płuca [3], [14]. .....	30
Tabela 4. Szacunkowe wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce [7]. .....	31
Tabela 5. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w Polsce, w latach 2000-2017, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [17].....	34
Tabela 6. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w Polsce w roku 2017 w zależności od wieku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [17].....	35
Tabela 7. Liczba chorych (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w latach 2012-2016, na podstawie danych z NFZ [18].....	35
Tabela 8. Liczebność populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z uwzględnieniem stadium choroby na podstawie oszacowań ekspertów klinicznych, przedstawionych w opracowaniu [18]. .....	36
Tabela 9. Odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których przeprowadza się badanie pod kątem obecności mutacji T790M genu <i>EGFR</i> w polskiej praktyce klinicznej, na podstawie oszacowań ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania, (szczegóły w rozdz. 9.9).....	37
Tabela 10. Liczba zachorowań i zgonów, adjustowana względem wieku, w okresie czasu od 1975 do 2017 roku w przeliczeniu na 100 000 osób dla rozpoznania C34 – nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc, na podstawie danych z SEER [16].....	40
Tabela 11. Odsetek zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzeli i płuc w zależności od wieku, na podstawie danych z SEER [16].....	40
Tabela 12. Jakość życia pacjentów z rakiem płuc leczonych systemowo lekami cytostatycznymi oceniana w poszczególnych domenach kwestionariuszy QLQ-C30 i QL-L13 [23].....	41
Tabela 13. Zestawienie wydatków bezpośrednich ponoszonych na leczenie raka płuca w Polsce przez NFZ w 2015 roku [4]. ...	43
Tabela 14. Główne świadczenia opieki zdrowotnej z udziałem liczby pacjentów oraz finansowania wykazywanymi dla rozpoznania „C34.X” [75]. .....	45
Tabela 15. Liczba pacjentów oraz wielkość finansowania terapii „C34.X” w ramach programów lekowych w 2017 roku [75].....	46
Tabela 16. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) [25].....	57
Tabela 17. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia III i kolejnych linii miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzonymi mutacjami w genie <i>EGFR</i> (stan na: październik 2020).....	65
Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenia III i kolejnych linii dorosłych chorych, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością mutacji T790M genu <i>EGFR</i> , po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (stan na: październik 2020).....	89
Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania - leczenia trzeciej i kolejnych linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością mutacji T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (stan na: październik 2020).....	91
Tabela 20. Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuc wg Światowej Organizacji Zdrowia -WHO (ang. <i>World Health Organization</i> ) z 2015 roku [5].....	103
Tabela 21. Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG [11].....	104
Tabela 22. Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca (8. Edycja, 2017 r) [12]. .....	104
Tabela 23. Stopień zaawansowania raka płuca określony na podstawie klasyfikacji TNM [3], [13]. .....	105

Tabela 24. Szacowana liczba nowych zachorowań, surowy i standaryzowany współczynnik zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc w wybranych krajach, na podstawie danych z rejestru GLOBOCAN z 2018 roku [20].	106
Tabela 25. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [24].	108
Tabela 26. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [24].	108
Tabela 27. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [24].	109
Tabela 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego: ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®).	110
Tabela 29. Zalecana modyfikacje dawkowania produktu leczniczego Tagrisso®, w związku z działaniami niepożądanymi.	111
Tabela 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego: gemcetyabina (produkt leczniczy Gemso®) [94].	116
Tabela 31. Charakterystyka Produktu Leczniczego: winorelbina (produkt leczniczy Pemetrexed Sandoz®) [95].	122
Tabela 32. Charakterystyka Produktu Leczniczego: winorelbina (produkt leczniczy Navelbine®).	130
Tabela 33. Charakterystyka Produktu Leczniczego: docetaksel (produkt leczniczy Docetaxel Accord®) [98].	137
Tabela 34. Charakterystyka Produktu Leczniczego: cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatinum Accord®) [99].	146
Tabela 35. Charakterystyka Produktu Leczniczego: karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin Accord® [100] oraz Carboplatin Pfizer® [101]).	150
Tabela 36. Status refundacyjny chemioterapii (w schematach wskazanych przez ekspertów jako najczęściej stosowane w analizowanym wskazaniu), finansowanych w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym); [25].	157

### Spis rysunków

Rysunek 1. Podstawowy podział histologiczny raka płuca [5].	17
Rysunek 2. Główne mutacje w domenie kinazy tyrozynowej w obrębie genu <i>EGFR</i> według Potempy i wsp. 2014 [8]. TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu.	19
Rysunek 3. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku raka płuca zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku (aktualizacja 17.05.2019 r.) [3]. NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; DRP – drobnokomórkowy rak płuca; RTG - rentgenografia; KT – tomografia komputerowa.	22
Rysunek 4. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u pacjentów zdiagnozowanych w latach 2003–2005, w zależności od lokalizacji nowotworu [62].	31
Rysunek 5. Odsetek zachorowań na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2017 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [17].	33
Rysunek 6. Odsetek zgonów na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2015 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [17].	34
Rysunek 7. Odsetek zachorowań i zgonów na poszczególne typy nowotworów złośliwych (dla obu płci łącznie) wg danych z bazy GLOBOCAN [20].	39
Rysunek 8. Metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, w zależności od stopnia zaawansowania [7], zaktualizowane z uwzględnieniem leków refundowanych w ramach programów lekowych w Polsce, na dzień 1 listopada 2020 [25].	47

## 9. ANEKS

### 9.1. SZCZEGÓŁOWA KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Tabela 20. Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuc wg Światowej Organizacji Zdrowia - WHO (ang. *World Health Organization*) z 2015 roku [5].

Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuc wg WHO
<b>Gruczolakorak/rak gruczolowy (ADC – adenocarcinoma)</b>
Główne postaci morfologiczne: - tapetujący (lepidic ADC); - zrazikowy (acinar ADC); - brodawkowy (papillary ADC); - drobnobrodawkowy (micropapillary ADC); - lity (solid ADC)  Warianty morfologiczne: - rak gruczolowy śluzowy naciekający (invasive mucinous ADC); - rak gruczolowy koloidowy (colloid ADC); - rak gruczolowy płodowy (fetal ADC); - rak gruczolowy jelitowy (enteric ADC).
<b>Rak gruczolowy z minimalnym naciekaniem (MIA – minimally invasive ADC)</b>
- postać nieśluzowa; - postać śluzowa
<b>Zmiany przedinwazyjne</b>
- atypowy rozrost gruczolakowaty (AAH – atypical adenomatous hyperplasia) - rak gruczolowy <i>in situ</i> (AIS – adenocarcinoma in situ): postać nieśluzowa, postać śluzowa
<b>Rak płaskonabłonkowy (SCC – squamous cell carcinoma)</b>
Główne postaci morfologiczne: - rogowaciejący (keratinizing SCC); - nierogowaciejący (non-keratinizing SCC); - bazaloidny (basaloid SCC);
<b>Zmiany przedinwazyjne</b>
- rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (squamous cell carcinoma in situ)
<b>Nowotwory neuroendokryne (neuroendocrine tumours)</b>
Główne postaci morfologiczne: - rak drobnokomórkowy (SCC – small cell carcinoma) – postać złożona (combined SCC); - rak wielkokomórkowy neuroendokryny (LCNEC – large cell neuroendocrine carcinoma) – postać złożona (combined LCNEC); - rakowiaki (carcinoid tumours); - rakowiak typowy (typical carcinoid); - rakowiak atypowy (atypical carcinoid)
<b>Zmiany przedinwazyjne</b>
- rozlany samoistny rozrost komórek neuroendokrynych płuca (DIPNECH – diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia)
<b>Rak wielkokomórkowy (large cell carcinoma)</b>
<b>Rak płaskonabłonkowo-gruczolowy (adenosquamous carcinoma)</b>
<b>Raki mięsakowate</b>
Główne postaci morfologiczne: - pleomorficzne (pleomorphic carcinoma); - wrzecionowatokomórkowe (spindle cell carcinoma); - olbrzymiokomórkowe (giant cell carcinoma); - mięsakorak (carcinosarcoma); - płucny blastoma (pulmonary blastoma)
<b>Inne niesklasyfikowane raki</b>
Główne postaci morfologiczne: - lymphoepithelioma-like carcinoma; - NUT-carcinoma
<b>Nowotwory z gruczołów ślinowych</b>

ADC – gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*); SCC – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*).

## 9.2. SKALE SŁUŻĄCE DO OCENY STANU SPRAWNOŚCI PACJENTÓW Z CHOROBA NOWOTWOROWĄ

Tabela 21. Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG [11].

Stopień	Charakterystyka
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności.
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy.
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku około połowy dnia.
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.
5	Zgon.

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), ECOG – ang. Eastern Cooperative Oncology Group.

## 9.3. NAJNOWSZA KLASYFIKACJA TNM W NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA

Tabela 22. Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca (8. Edycja, 2017 r) [12].

Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca	
<b>Guz pierwotny (T)</b>	
<b>T<sub>x</sub></b>	Guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
<b>T<sub>0</sub></b>	Nie ma cech guza pierwotnego
<b>T<sub>is</sub></b>	Rak przedinwazyjny (in situ)
<b>T<sub>1</sub></b>	Guz o największym wymiarze ≤3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego <sup>a</sup>
<b>T<sub>1(mi)</sub></b>	Gruzołak minimalnie inwazyjny <sup>b</sup>
<b>T<sub>1a</sub></b>	Guz o największym wymiarze ≤1 cm <sup>a</sup>
<b>T<sub>1b</sub></b>	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤2 cm <sup>a</sup>
<b>T<sub>1c</sub></b>	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤3 cm <sup>a</sup>
<b>T<sub>2</sub></b>	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤5 cm lub o jednej z następujących cech: – naciekający główne oskrzela, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy; – naciekający opłucną trzewną; – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
<b>T<sub>2a</sub></b>	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤4 cm
<b>T<sub>2b</sub></b>	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤5 cm
<b>T<sub>3</sub></b>	Guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o jednej z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie; – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
<b>T<sub>4</sub></b>	Guz o największym wymiarze >7 cm lub o jednej z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu; – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
<b>Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)</b>	
<b>N<sub>x</sub></b>	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N<sub>0</sub></b>	Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
<b>N<sub>1</sub></b>	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
<b>N<sub>2</sub></b>	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
<b>N<sub>3</sub></b>	Przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych Przerzuty w węzłach nadobojczykowych
<b>Przerzuty odległe (M)</b>	

Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca	
<b>Mx</b>	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych
<b>M1a</b>	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu – ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdza <sup>d</sup>
<b>M1b</b>	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) <sup>e</sup>
<b>M1c</b>	Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

a) Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a; b) Pojedynczy gruczolakorak  $\leq 3$  cm, głównie tapetujący przegrody międzypłuczerzykowe, z naciekiem  $\leq 5$  mm w jednym z ognisk; c) Guz T2 z tymi cechami jest klasyfikowany jako T2a, jeśli jego największy wymiar wynosi  $\leq 4$  cm lub jeśli nie można określić jego wielkości, a jako T2b – jeśli największy wymiar wynosi  $>4$  cm, ale  $\leq 5$  cm; d) Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdza w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdza nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecności płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdza, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu; e) Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

Łączna ocena cech T, N i M pozwala na określenie stopnia zaawansowania klinicznego NDRP [3], [13], zgodnie z schematem przedstawionym w poniższej tabeli.

**Tabela 23. Stopień zaawansowania raka płuca określony na podstawie klasyfikacji TNM [3], [13].**

Stopień zaawansowania raka płuca określone na podstawie klasyfikacji TNM	
<b>Rak utajony</b>	Tx N0 M0
<b>Stopień 0</b>	Tis N0 M0
<b>Stopień IA</b>	T1 N0 M0
<b>Stopień IA1</b>	T1mi N0 M0
	T1a N0 M0
<b>Stopień IA2</b>	T1b N0 M0
<b>Stopień IA3</b>	T1c N0 M0
<b>Stopień IB</b>	T2a N0 M0
<b>Stopień IIA</b>	T2b N0 M0
<b>Stopień IIB</b>	T1a,c,T2a,b N1 M0
	T3 N0 M0
<b>Stopień IIIA</b>	T1a,c,T2a,b N2 M0
	T3 N1 M0
	T4 N0,N1 M0
<b>Stopień IIIB</b>	T1a,c,T2a,b N3 M0
	T3,T4 N2 M0
<b>Stopień IIIC</b>	T3,T4 N3 M0
<b>Stopień IV</b>	każdy T każdy N M1
<b>Stopień IVA</b>	każdy T każdy N M1a, M1b
<b>Stopień IVB</b>	każdy T każdy N M1c

Klasyfikacja nowotworów złośliwych według Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (UICC, *International Union Against Cancer*) zaleca w drobnokomórkowym raku płuc (DRP), podobnie jak w NDRP, stosowanie klasyfikacji TNM [3]. Jednakże w przypadku DRP ze względu na dużą dynamikę rozwoju choroby, przydatność klasyfikacji TNM w planowaniu leczenia może być ograniczona. W celu ujednoczenia poszczególnych stopni zaawansowania w odniesieniu do możliwości terapeutycznych wprowadzono pojęcie choroby:

- ograniczonej (ang. *limited disease*; LD) - zmiany nieprzekraczające połowy klatki piersiowej z wysiękiem opłucnej po jednej stronie i zajętejmi węzłami chłonnymi wnęki oraz nadobojczykowymi po tej samej stronie (u około 30% chorych);

- uogólnionej (ang. *extensive disease*; ED) - wszystkie zmiany nie mieszczące się w definicji choroby ograniczonej (u około 70% chorych) [3], [13].

#### 9.4. ZACHOROWANIA NA NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA NA ŚWIECIE

Tabela 24. Szacowana liczba nowych zachorowań, surowy i standaryzowany współczynnik zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc w wybranych krajach, na podstawie danych z rejestru GLOBOCAN z 2018 roku [20].

Kraj	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik ryzyka (crude rate)	Standaryzowany współczynnik ryzyka (ASR)
<b>Świat</b>	2 093 876	27,4	22,5
<b>Europa</b>			
<b>Węgry</b>	11 004	113,6	56,7
<b>Dania</b>	4 944	85,9	36,6
<b>Polska</b>	<b>28 583</b>	<b>75,0</b>	<b>36,5</b>
<b>Czechy</b>	6 547	61,6	27,2
<b>Hiszpania</b>	27 351	58,9	27,0
<b>Norwegia</b>	3 339	62,4	29,9
<b>Wielka Brytania</b>	52 320	78,6	32,5
<b>Słowacja</b>	3 181	58,4	31,2
<b>Włochy</b>	39 989	67,4	24,4
<b>Rosja</b>	61 354	42,6	24,0
<b>Cypr</b>	485	40,8	23,8
<b>Ukraina</b>	16 881	38,4	20,6
<b>Azja</b>			
<b>Japonia</b>	118 971	93,5	27,5
<b>Chiny</b>	774 323	54,4	35,1
<b>Indie</b>	67 795	5,0	5,4
<b>Pakistan</b>	9 771	4,9	7,1
<b>Jemen</b>	567	2,0	4,2
<b>Ameryka</b>			
<b>Kanada</b>	25 308	68,5	30,0
<b>USA</b>	227 356	69,6	35,1
<b>Brazylia</b>	34 511	16,4	13,0
<b>Meksyk</b>	7 811	6,0	5,8
<b>Gujana</b>	48	16,6	19,6
<b>Oceania</b>			
<b>Nowa Kaledonia</b>		59,0	
<b>Australia</b>	13 168	53,2	26,2
<b>Nowa Zelandia</b>	2 416	50,9	25,3
<b>Samoa</b>	59	29,8	35,4
<b>Afryka</b>			
<b>Tunezja</b>	1 909	16,4	13,9
<b>Egipt</b>	6 045	6,1	7,6
<b>Republika Południowej Afryki</b>	8 239	14,4	17,3
<b>Niger</b>	41	0,18	0,44

ASR - współczynnik ryzyka standaryzowany względem wieku (ang. *age-standardised rate*)

## **9.5. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W STOPNIU ZAAWANSOWANIA I-IIIa**

### Leczenie operacyjne

Podstawową metodą leczenia u pacjentów we wczesnych stadiach zaawansowania NDRP - I, II oraz wybranych pacjentów w stopniu IIIa, jest doszczętna resekcja mięszu płucnego. W przypadku chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego najczęściej przeprowadza się lobektomię, czyli wycięcie płata płuca, a w przypadku gdy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia guza – pneumonektomię, czyli usunięcie całego płuca. Resekcja bardziej ograniczona niż lobektomia ma uzasadnienie jedynie u chorych z istotnym ograniczeniem rezerw oddechowych. Zarówno lobektomii jak i pneumonektomii powinno towarzyszyć wycięcie węzłów chłonnych wneki lub śródpiersia [3], [7]. U pacjentów w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-krążeniowej, u których przeprowadzenie zabiegu operacyjnego jest niemożliwe, należy rozważyć radykalną konformalną radioterapię w dawce 66-76 Gy (dawki frakcyjne 1,8-2,0 Gy). U chorych z nowotworem zlokalizowanym obwodowo, o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ze względu na przeciwwskazania medyczne zalecana jest radioterapia stereotaktyczna [3].

Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIa, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać radioterapię lub radiochemioterapię według zasad leczenia obowiązujących w leczeniu stopnia IIIB [3].

### Radioterapia pooperacyjna

Pooperacyjna radioterapia nie wydłuża czasu przeżycia u pacjentów z I i II stopniem zaawansowania, nie jest zalecana u pacjentów po doszczętnym wycięciu nowotworu. Wskazania do stosowania pooperacyjnej radioterapii obejmują obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym czy niewiarygodne określenie cechy pN2 [3].

### Pooperacyjna chemioterapia

Chemioterapia pooperacyjna pozwala uzyskać niewielkie ale znamienne wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów po całkowitej resekcji mięszu płucnego w stopniu II i IIIa, w dobrym stanie sprawności i bez istotnych chorób współistniejących. W pooperacyjnej chemioterapii stosuje się 3-4 cykle schematu zawierającego cisplatynę w dawce 80-100 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25-30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8. (w rytmie co 3 tygodnie) W przypadku jednoczesnych wskazań do radioterapii można rozważyć sekwencyjne zastosowanie uzupełniającej chemioterapii i radioterapii [3], [7].



### Przedoperacyjna chemioterapia

Przedoperacyjna chemioterapia stosowana jest najczęściej u pacjentów w stopniu IIIA z tzw. minimalnym zajęciem węzłów chłonnych N2 [7]. Leczenie obejmuje 2–3 cykle 2-lekowej CTH z zastosowaniem cisplatyny i jednego z leków trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel), przy monitorowaniu odpowiedzi i tolerancji na leczenie. Następujące leczenie operacyjne można przeprowadzić po ustąpieniu objawów toksyczności hematologicznej i/lub po około 3-tygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu chemioterapii. Warunkiem kwalifikacji do resekcji jest uzyskanie potwierdzonej histologicznie całkowitej odpowiedzi w węzłach chłonnych śródpiersia. Przedoperacyjna radiochemioterapia nie poprawia wyników i ma charakter doświadczalny, z wyjątkiem chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej [3].

## 9.6. KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE RECIST 1.1.

**Tabela 25. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [24].**

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
<b>Odpowiedź częściowa (PR; ang. <i>partial response</i>)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
<b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

**Tabela 26. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [24].**

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych <sup>a</sup>
<b>Nie-CR i nie-PD</b>	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych <sup>a</sup>
<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

a)Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



**Tabela 27. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [24].**

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	Nie	<b>CR</b>
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	<b>PR</b>
PR	Nie-PD	Nie	<b>PR</b>
SD	Nie-PD	Nie	<b>SD</b>
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	<b>PD</b>
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	<b>PD</b>
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	<b>PD</b>

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

## 9.7. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej przedstawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej (Tagrisso<sup>®</sup>, ozymertynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie EGFR, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz chemioterapeutyków wskazanych przez ekspertów klinicznych oraz wytyczne kliniczne jako najczęściej stosowane schematy chemioterapii (komparator, technologia alterantyczna) w analizowanym wskazaniu (pemetreksed - Pemetreksed SUN<sup>®</sup>, Pemetreksed Fresenius Kabi<sup>®</sup>, Pemetreksed Sandoz<sup>®</sup>, Pemetreksed Accord<sup>®</sup>; docetaksel – Docetaxel Accord<sup>®</sup>, Docetaxel – Ebewe<sup>®</sup>, gemcytabina –Gemsol<sup>®</sup>, Gemcitabinum Accord<sup>®</sup>; winorelbina – Navirel<sup>®</sup>, Neocitec<sup>®</sup>, Vinorelbine Accord<sup>®</sup>, Vinorelbine Alvogen<sup>®</sup>, Navelbine<sup>®</sup>).

**Tabela 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego: ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso<sup>®</sup>).**

Cecha	Tagrisso <sup>®</sup> (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej; kod ATC: L01XE35
<b>Mechanizm działania</b>	Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptors</i> , EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Tagrisso <sup>®</sup> w monoterapii jest wskazany w:  □ leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR).  □ <b>leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.</b>
<b>Dawkowanie</b>	Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso <sup>®</sup> powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Cecha	Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana									
	<p>Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu Tagrisso®, należy potwierdzić lub wykluczyć obecność mutacji w genie <i>EGFR</i> w materiale z guza lub próbkach osocza z użyciem walidowanej metody testowej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Tagrisso® należy przyjąć tę dawkę, z wyjątkiem sytuacji, gdy planowy czas przyjęcia kolejnej dawki przypada w okresie do 12 godzin od czasu zauważenia opuszczenia dawki. Produkt leczniczy Tagrisso® może być przyjmowany bez związku z przyjmowaniem posiłków, codziennie o tej samej porze.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku. W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę.</p> <p><b>Tabela 29. Zalecana modyfikacje dawkowania produktu leczniczego Tagrisso®, w związku z działaniami niepożądanymi.</b></p> <table border="1" data-bbox="972 978 2013 1334"> <thead> <tr> <th data-bbox="972 978 1122 1027">Narząd docelowy</th> <th data-bbox="1122 978 1442 1027">Działanie niepożądane<sup>a</sup></th> <th data-bbox="1442 978 2013 1027">Dostosowanie dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="972 1027 1122 1107">Płuca</td> <td data-bbox="1122 1027 1442 1107">Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) /zapalenie płuc</td> <td data-bbox="1442 1027 2013 1107">Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®</td> </tr> <tr> <td data-bbox="972 1107 1122 1334">Serce</td> <td data-bbox="1122 1107 1442 1334">Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG</td> <td data-bbox="1442 1107 2013 1334">Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® do czasu, gdy odstępn QTc będzie wynosić mniej niż 481 ms lub do powrotu do wartości wyjściowej, jeżeli wartość wyjściowa wynosi 481 ms lub więcej, a następnie wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce (40 mg)</td> </tr> </tbody> </table>	Narząd docelowy	Działanie niepożądane <sup>a</sup>	Dostosowanie dawki	Płuca	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) /zapalenie płuc	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®	Serce	Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® do czasu, gdy odstępn QTc będzie wynosić mniej niż 481 ms lub do powrotu do wartości wyjściowej, jeżeli wartość wyjściowa wynosi 481 ms lub więcej, a następnie wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce (40 mg)
Narząd docelowy	Działanie niepożądane <sup>a</sup>	Dostosowanie dawki								
Płuca	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) /zapalenie płuc	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®								
Serce	Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® do czasu, gdy odstępn QTc będzie wynosić mniej niż 481 ms lub do powrotu do wartości wyjściowej, jeżeli wartość wyjściowa wynosi 481 ms lub więcej, a następnie wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce (40 mg)								

Cecha	Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana		
		Wydłużenie odstępu QTc z objawami ciężkich zaburzeń rytmu serca	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®
	Inne	Działania niepożądane stopnia 3. Lub wyższego	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® na okres do 3 tygodni
		Jeżeli nasilenie działania niepożądanego stopnia 3. lub wyższego ulegnie zmniejszeniu do stopnia 0-2. po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego Tagrisso® na okres do 3 tygodni	Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® może zostać wznowione w tej samej dawce (80 mg) lub w zmniejszonej dawce (40 mg)
		Działanie niepożądane stopnia 3. Lub wyższego, którego nasilenie nie ulega zmniejszeniu do stopnia 0-2. po wstrzymaniu stosowania leku Tagrisso® na okres do 3 tygodni	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®
<b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b>	<p data-bbox="965 981 2051 1061">a) Stopień nasilenia klinicznych działań niepożądanych określany na podstawie Wspólnych kryteriów terminologicznych National Cancer Institute [<i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i>], wersja 4.0. EKG: elektrokardiogramy; QTc: odstępek QT z uwzględnieniem czynności serca</p> <p data-bbox="965 1093 2051 1141" style="text-align: center;"><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p data-bbox="965 1141 2051 1220" style="text-align: center;">Nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od wieku pacjenta, masy ciała, płci, pochodzenia etnicznego oraz tego, czy pacjent pali tytoń, czy nie.</p> <p data-bbox="965 1230 2051 1359" style="text-align: center;">Tabletki powlekane 40 mg i 80 mg, Beżowe, o średnicy 9 mm, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „40” lub „80” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.</p>		

Cecha	Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana
	<p style="text-align: center;"><b>Sposób podawania</b></p> <p>Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą i nie należy jej kruszyć, dzielić ani żuć. Jeżeli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, tabletkę można rozpuścić w 50 ml wody niegazowanej. W tym celu należy wrzucić ją do wody bez jej kruszenia, mieszać wodę do czasu rozpuszczenia tabletki, a następnie niezwłocznie wypić tak przygotowany płyn. Należy potem dodać kolejne pół szklanki wody w celu upewnienia się, że w szklance nie pozostały resztki produktu leczniczego i również niezwłocznie wypić tę objętość wody. Do wody nie należy dodawać żadnych innych płynów. W przypadku konieczności podawania produktu leczniczego przez sondę nosowo-żołądkową należy zastosować taką samą procedurę, lecz należy użyć objętości 15 ml do rozpuszczenia leku oraz 15 ml do wypłukania ewentualnych resztek leku. Tę objętość 30 ml płynu należy podać zgodnie z zaleceniami producenta sondy żołądkowej, odpowiednio przepłukując sondę wodą. Zawiesinę oraz ewentualne resztki należy podać w czasie do 30 minut po dodaniu tabletek do wody.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tagrisso nie należy stosować ziela dziurawca.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p style="text-align: center;"><u>Ocena mutacji w genie kodującym EGFR</u></p> <p>Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, ważne jest, aby potwierdzona została obecność mutacji w genie kodującym EGFR. Oznaczenie należy wykonać przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z osocza. Do oceny należy wykorzystywać wyłącznie solidne, wiarygodne i czułe testy o udowodnionej użyteczności w diagnostyce mutacji w genie kodującym EGFR w DNA wyekstrahowanym z komórek nowotworu (z tkanki guza lub z próbki osocza). Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji w genie kodującym EGFR testem przeznaczonym do badania materiału z tkanki guza lub z próbki osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym Tagrisso®. Jednakże, w przypadku oznaczania mutacji na podstawie badania ctDNA z próbki osocza i uzyskania wyniku ujemnego zalecane jest, o ile tylko jest to możliwe, wykonanie testu z wykorzystaniem tkanki guza, ze względu na możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych w badaniu z próbki osocza.</p> <p>Ponadto należy zachować szczególne środki ostrożności w czasie stosowania Tagrisso®, ze względu na ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- śródmiąższowej choroby płuc (ang. ILD);</li> </ul>

Cecha	Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wydłużenia odstępu QTc;</li> <li>- zmian kurczliwości serca;</li> <li>- zapalenia rogówki;</li> </ul> <p>a także zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów w podeszłym wieku (&gt;65 lat) lub chorych o niskiej masie ciała (&lt;50 kg).</p> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Tagrisso®.</p>
Działania niepożądane	<p style="text-align: center;"><u>Badania u pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR</u></p> <p>Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy Tagrisso® u 1142 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w EGFR. Pacjenci przyjmowali Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (FLAURA w leczeniu pierwszej linii i AURA3, tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 - druga lub dalsza linia leczenia) i w jednym badaniu 1 fazy (AURA1, pierwsza lub dalsza linia leczenia) (patrz punkt 5.1). Większość działań niepożądanych była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (49%) oraz wysypka (47%). Działania niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. w obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 9,7% oraz 0,9%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 2,1% pacjentów. Zaprzeszczenie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 4,3% pacjentów. Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc (ILD), ILD spowodowana stosowaniem leków, popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami, lub z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano LVEF w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni.</p> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej dla produktu leczniczego Tagrisso®.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p style="text-align: center;">AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p style="text-align: center;">EU/1/16/1086/001</p>



Cecha	Tagrisso® (ozymertynib) [2] Interwencja wnioskowana
	EU/1/16/1086/002 EU/1/16/1086/003 EU/1/16/1086/004
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2016
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	<p style="text-align: center;"><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	<p style="text-align: center;"><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

Tabela 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego: gemcytabina (produkt leczniczy Gemsol®) [94].

Cecha	Gemsol® (gemcytabina) [94]
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Analogi pirymidyn Kod ATC: L01BC05
Mechanizm działania	<p>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 rybonukleotydowej, 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 wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.</p>
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</li> <li>• Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</li> <li>• <b>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.</b></li> <li>• Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną 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.</li> <li>• 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 neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.</li> </ul>

Cecha	Gemsol® (gemcytabina) [94]
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>Gemcytabinę może przepisywać wyłącznie lekarz wykwalifikowany w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p><b>Zalecane dawkowanie</b></p> <p><u>Rak pęcherza moczowego (Terapia skojarzona)</u></p> <p>Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej infuzji. Dawkę tę należy podawać w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. podaje się w 1. dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p><u>Rak trzustki (Monoterapia)</u></p> <p>Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Dawkę tę należy powtarzać raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 kolejne tygodnie w każdym okresie 4-tygodniowym. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p><i>Monoterapia</i></p> <p>Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Dawkę tę należy powtarzać raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa. Ten czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawki w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p><i>Leczenie skojarzone</i></p> <p>Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatyna w dawkach od 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana jest raz na 3 tygodnie.</p> <p><u>Rak piersi (Leczenie skojarzone)</u></p> <p>W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zaleca się podanie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) w około 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina (1250 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 30-minutowej infuzji. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić co najmniej 1500 x 10<sup>6</sup> /l.</p> <p><u>Rak jajnika (Leczenie skojarzone)</u></p>

Cecha	Gemsol® (gemcytabina) [94]																				
	<p>Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę aż do uzyskania docelowej wartości pola pod krzywą (AUC) równej 4,0 mg/ml x min. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjentkę można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p style="text-align: center;"><i><u>Modyfikacja dawki spowodowana toksycznością niehematologiczną</u></i></p> <p>W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej należy przeprowadzać okresowe badania fizykalne oraz kontrolować czynność nerek i wątroby. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta można zastosować zmniejszenie dawki w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu. Ogólnie, w przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności lub wymiotów, należy wstrzymać lub zmniejszyć leczenie gemcytabiną, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu ustąpienia objawów toksyczności, zgodnie z oceną lekarza.</p> <p>Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w Charakterystykach tych produktów leczniczych.</p> <p style="text-align: center;"><i><u>Modyfikacja dawki spowodowana toksycznością hematologiczną</u></i></p> <p style="text-align: center;"><i>Rozpoczęcie cyklu</i></p> <p>We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki gemcytabiny należy kontrolować u pacjenta liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić co najmniej 1500 x 10<sup>6</sup> /l, a liczba płytek krwi 100 000 x 10<sup>6</sup> /l. Podczas cyklu Modyfikację dawki gemcytabiny w czasie trwania cyklu należy przeprowadzić zgodnie z poniższymi tabelami:</p> <table border="1" data-bbox="976 1010 2033 1270"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="976 1010 2033 1082">Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, NDRP i raka trzustki</th> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="976 1082 1464 1155">Bezwzględna liczba granulocytów (x 10<sup>6</sup> /l)</th> <th data-bbox="1464 1082 1771 1155">Liczba płytek krwi (x 10<sup>6</sup> /l)</th> <th data-bbox="1771 1082 2033 1155">Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="976 1155 1240 1193">&gt;1000</td> <td data-bbox="1240 1155 1464 1193">i</td> <td data-bbox="1464 1155 1771 1193">&gt;100 000</td> <td data-bbox="1771 1155 2033 1193">100</td> </tr> <tr> <td data-bbox="976 1193 1240 1232">500 - 1000</td> <td data-bbox="1240 1193 1464 1232">lub</td> <td data-bbox="1464 1193 1771 1232">50 000 - 100 000</td> <td data-bbox="1771 1193 2033 1232">75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="976 1232 1240 1270">&lt;500</td> <td data-bbox="1240 1232 1464 1270">lub</td> <td data-bbox="1464 1232 1771 1270">&lt;50 000</td> <td data-bbox="1771 1232 2033 1270">Pomiąć dawkę *</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="976 1270 2033 1334">* Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 x 10<sup>6</sup> /l, a liczba płytek krwi 50 000 x 10<sup>6</sup> /l</p>	Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, NDRP i raka trzustki				Bezwzględna liczba granulocytów (x 10 <sup>6</sup> /l)		Liczba płytek krwi (x 10 <sup>6</sup> /l)	Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)	>1000	i	>100 000	100	500 - 1000	lub	50 000 - 100 000	75	<500	lub	<50 000	Pomiąć dawkę *
Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, NDRP i raka trzustki																					
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10 <sup>6</sup> /l)		Liczba płytek krwi (x 10 <sup>6</sup> /l)	Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)																		
>1000	i	>100 000	100																		
500 - 1000	lub	50 000 - 100 000	75																		
<500	lub	<50 000	Pomiąć dawkę *																		

Cecha	Gemsol® (gemcytabina) [94]			
	Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w czasie trwania cyklu leczenia raka piersi			
	Bezwzględna liczba granulocytów (x 10 <sup>6</sup> /l)		Liczba płytek krwi (x 10 <sup>6</sup> /l)	
	Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)			
	≥1200	i	>75 000	100
	1000 - <1200	lub	50 000 - 75 000	75
	700 - <1000	i	≥50 000	50
	<700	lub	<50 000	Pomiąć dawkę *
	*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, jeśli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1500 x 10 <sup>6</sup> /l, a liczba płytek krwi 100 000 x 10 <sup>6</sup> /l.			
	Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika			
	Bezwzględna liczba granulocytów (x 10 <sup>6</sup> /l)		Liczba płytek krwi (x 10 <sup>6</sup> /l)	Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)
>1500	i	≥100 000	100	
1000 - 1500	lub	75 000 - 100 000	75	
<1000	lub	<75 000	Pomiąć dawkę *	
Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. Dniu następnego cyklu, jeśli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1500 x 10 <sup>6</sup> /l, a liczba płytek krwi 100 000 x 10 <sup>6</sup> /l.				
<u>Modyfikacja dawki z powodu toksyczności hematologicznej w kolejnych cyklach leczenia dla wszystkich wskazań</u>				
Dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć do 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu w razie następujących objawów toksyczności hematologicznej:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>-bezwzględna liczba granulocytów &lt;500 x 10<sup>6</sup>/l dłużej niż przez 5 dni,</li> <li>- bezwzględna liczba granulocytów &lt;100 x 10<sup>6</sup>/l dłużej niż przez 3 dni,</li> <li style="padding-left: 20px;">- gorączka neutropeniczna,</li> <li style="padding-left: 20px;">- liczba płytek krwi &lt;25 000 x 10<sup>6</sup>/l,</li> <li>- opóźnienie cyklu o więcej niż 1 tydzień z powodu toksyczności.</li> </ul>				
<b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b>	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór. pH: 2,0 – 2,8 Osmolalność: 270 - 280 mOsmol/kg.			

Cecha	Gemsol® (gemcytabina) [94]
	<p style="text-align: center;"><b>Sposób podawania</b></p> <p>Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być podawana ambulatoryjnie. W przypadku wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć ponownie wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi zostać rozcieńczony przed podaniem. Zaleca się podawanie produktu do dużej żyły w celu zapobiegania uszkodzeniu naczynia krwionośnego i wynacznienia.</p> <p>Wymaganą ilość roztworu należy przenieść w warunkach aseptycznych do worka lub butelki do infuzji. Roztwór trzeba rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Roztwory należy dokładnie wymieszać obracając butelkę/worek w dłoni.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz karmienie piersią.
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>Wykazano, że przedłużenie czasu trwania infuzji i zwiększenie częstości podawania zwiększa toksyczność gemcytabiny. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być rozcieńczony przed podaniem. Zaleca się podawanie produktu do dużej żyły w celu zapobiegania uszkodzeniu naczynia krwionośnego i wynacznienia.</p> <p>Ponadto należy zachować szczególne środki ostrożności w czasie stosowania Gemsol®, ze względu na ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toksyczności hematologicznej,</li> <li>- zaburzeń czynności wątroby i nerek,</li> <li>- zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii,</li> <li>-zaburzeń serca i (lub) zaburzeń naczyniowych,</li> <li>-zespołu przesiąkania włócniczek,</li> <li>-powikłań płucnych,</li> <li>-zespołu hemolityczno-mocznicowego,</li> <li>-zaburzeń spermatogenezy.</li> </ul> <p>Zgłaszano objawy toksyczności w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z radioterapią (w tym samym czasie lub w odstępie do 7 dni).</p> <p>U pacjentów leczonych gemcytabiną nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek.</p> <p style="text-align: center;">Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Gemsol®.</p>

Cecha	Gemsol® (gemcytabina) [94]
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększona aktywność aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej u około 60% pacjentów; białkomocz i krwiomocz u około 50% pacjentów; duszność u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczne wysypki skórne występują u około 25% pacjentów i u 10% pacjentów związane są ze świądem. Na częstość i nasilenie działań niepożądanych ma wpływ dawka, szybkość infuzji i przerwy między dawkami. Reakcjami niepożądanymi, które ograniczają wielkość dawki, są zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów i granulocytów.</p> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Gemsol®.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria</p>
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Pozwolenie nr 18280</p>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3.06.2011</p>
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	<p>-</p>
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	<p>-</p>
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	<p>-</p>

Dodatkowo, gemcytabina jest w Polsce dostępna i refundowana w postaci produktu leczniczego Gemcitabinum Accord®, którego ChPL jest zasadniczo zgodny z ChPL Gemsol®. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w przypadku produktu leczniczego Gemcitabinum Accord® jest Accord Healthcare Limited (Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow Middlesex, HA1 4HF, Wielka Brytania), numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20148, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.05.2012.



Tabela 31. Charakterystyka Produktu Leczniczego: pemetreksed (produkt leczniczy Pemetrexed Sandoz®) [95].

Cecha	Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed) [95]
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04
Mechanizm działania	<p>Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek. 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 folany uczestniczących w biosyntezie de novo nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. 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 produktu leczniczego w komórkach nowotworów złośliwych. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań pemetreksedu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonych wskazaniach.</p>
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatiną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej,</li> <li>• <b>Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatiną 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.</b></li> <li>• <b>Pemetrexed Sandoz 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,</b></li> <li>• <b>Pemetrexed Sandoz 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.</b></li> </ul>

Cecha	Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed) [95]
Dawkowanie	<p>Pemetrexed Sandoz można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej..</p> <p><b>Zalecane dawkowanie</b></p> <p><i>Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatiną</i></p> <p>Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc. Cisplatinę 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 (szczegółowe dane na temat dawkowania cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).</p> <p><i>Pemetrexed Sandoz w monoterapii</i></p> <p>W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p><i>Premedykacja</i></p> <p>W celu ograniczenia częstości 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. 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 wstrzyknięcia witaminy B12 można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.</p> <p><i>Kontrola stanu pacjenta</i></p>

Cecha	Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed) [95]								
	<p>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) <math>\geq 1500</math> komórek/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000</math> komórek/mm<sup>3</sup>, klirens kreatyniny <math>\geq 45</math> ml/min, bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> raza górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AIAT) <math>\leq 3</math> razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AIAT nie większe niż 5-krotne wartości uznane za prawidłowe</p> <p style="text-align: center;"><i>Modyfikacja dawki</i></p> <p>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 1, 2 i 3, które odnoszą się zarówno do stosowania produktu Pemetrexed Sandoz w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatiną.</p> <table border="1" data-bbox="976 874 2033 1161"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="976 874 2033 946">Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatiną – zmiany w obrazie krwi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="976 946 1509 1018">Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów <math>&lt; 500\text{mm}^3</math> i najmniejsza liczba płytek krwi <math>\geq 50\ 000/\text{mm}^3</math></td> <td data-bbox="1509 946 2033 1018">75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatiną)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="976 1018 1509 1090">Najmniejsza liczba płytek krwi <math>&lt; 500\text{mm}^3</math> niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów</td> <td data-bbox="1509 1018 2033 1090">75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatiną)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="976 1090 1509 1161">Najmniejsza liczba płytek krwi <math>&lt; 500\text{mm}^3</math> z krwawieniem*, niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów</td> <td data-bbox="1509 1090 2033 1161">50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatiną)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) National Cancer Institute.</p> <p>Jeżeli wystąpią działania niepożądane <math>\geq 3</math>. stopnia inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie produktu Pemetrexed Sandoz aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z poniższej tabeli.</p>	Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatiną – zmiany w obrazie krwi		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 cisplatiną)	Najmniejsza liczba płytek krwi $< 500\text{mm}^3$ niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatiną)	Najmniejsza liczba płytek krwi $< 500\text{mm}^3$ z krwawieniem*, niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatiną)
Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatiną – zmiany w obrazie krwi									
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 cisplatiną)								
Najmniejsza liczba płytek krwi $< 500\text{mm}^3$ niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatiną)								
Najmniejsza liczba płytek krwi $< 500\text{mm}^3$ z krwawieniem*, niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatiną)								

Cecha	Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed) [95]		
	Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi <sup>a, b</sup>		
	<b>Opis</b>	Dawka pemetreksedu (mg/m <sup>2</sup> )	Dawka cisplatyny (mg/m <sup>2</sup> )
	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
<b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b>	<sup>a</sup> Ogólne kryteria toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute; <sup>b</sup> bez objawów toksyczności neurologicznej		
	Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu Pemetrexed Sandoz i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi z tabeli 3. W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać.		
	Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - toksyczność neurologiczna		
	Nasilenie objawów wg CTC <sup>a</sup>	Dawka pemetreksedu (mg/m <sup>2</sup> )	Dawka cisplatyny (mg/m <sup>2</sup> )
	0-1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki	
	<sup>a</sup> Ogólne kryteria toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute		
	Leczenie produktem Pemetrexed Sandoz 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..		
	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.		
	<i>Sposób podania</i>		
	Produkt leczniczy Pemetrexed Sandoz jest przeznaczony do podania dożylnego. Pemetrexed Sandoz należy podawać w infuzji dożylnej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.		

Cecha	Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed) [95]
	<p>Rekonstytucję roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.</p> <p>Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu Pemetrexed Sandoz, jaka będzie potrzebna. Każda fiołka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.</p> <p>Każdą fiołkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, od bezbarwnego do jasnożółtego (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH odtworzonego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. Roztwór należy dalej rozcieńczyć.</p> <p>Odpowiednią objętość roztworu pemetreksedu po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) bez substancji konserwujących lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) bez substancji konserwujących. Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.</p> <p>Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.</p> <p>Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.</p> <p>Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p> <p style="text-align: center;"><i>Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku</i></p> <p>Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do podania pemetreksedu poza naczynie. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy, jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz karmienie piersią.

Cecha	Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed) [95]
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.</p>
	<p>Pemetreksed może wywoływać mielosupresję objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi oraz największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej.</p> <p>U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B12 przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem, stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksedem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B12 w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem.</p> <p>U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem).</p> <p>W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min.</p> <p>Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (&gt;1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu.</p> <p>Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia, stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane</p>

Cecha	Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed) [95]
	<p>nadciśnienie lub cukrzycę. W okresie po wprowadzeniu pemetreksedu do obrotu zgłaszano również przypadki moczołki prostej nerkopochodnej i martwicy kanalików nerkowych po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami. Większość z nich ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występuje martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy moczołki prostej nerkopochodnej (np. hipernatremia).</p> <p>Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.</p> <p>Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku, gdy pemetreksed był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia.</p> <p>U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych.</p> <p>Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzeżliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowywania nasienia.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem.</p>

Cecha	Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed) [95]
	<p>U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.</p> <p>U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii, zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu są: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego, takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.</p> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Pemetrexed Sandoz®.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl Austria</p>
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>EU/1/15/1037/001 EU/1/15/1037/002 EU/1/15/1037/003</p>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: : 18.09.2015 r</p>
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	<p>Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.</p>
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Brak</p>
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	<p>Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do podania pemetreksedu poza naczynie. Donoszono o</p>



Cecha	Pemetrexed Sandoz® (pemetreksed) [95]
	nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy, jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

Dodatkowo, pemetreksed jest w Polsce dostępny i refundowany w postaci produktów leczniczych:

- Pemetreksed SUN® (podmiot odpowiedzialny: Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp Holandia);
- Pemetrexed Fresenius Kabi® (podmiot odpowiedzialny: Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Straße 1 61352 Bad Homburg v.d.Höhe Niemcy);
- Pemetrexed Accord® (podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex HA1 4HF Wielka Brytania), których ChPL są zasadniczo zgodne z ChPL Pemetrexed Sandoz®.

Tabela 32. Charakterystyka Produktu Leczniczego: winorelbina (produkt leczniczy Navelbine®).

Cecha	Navelbine® (winorelbina) - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [97]	Navelbine® (winorelbina) -kapsułki miękkie [96]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Alkaloidy Vinca i analogiczne Kod ATC: L01CA04	
<b>Mechanizm działania</b>	Winorelbina jest cytostatycznym środkiem przeciwnowotworowym należącym do pochodnych alkaloidów barwinka. W odróżnieniu do innych alkaloidów Vinca, katarantynowy fragment cząsteczki został zmodyfikowany strukturalnie. Na poziomie molekularnym działa na dynamiczną równowagę tubuliny w aparacie mikrotubularnym komórki. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże głównie mikrotubule mitotyczne, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Jej zdolność skręcania mikrotubuli jest mniejsza niż winkrystyny. Produkt Navelbine hamuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następnej mitozy.	
<b>Wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niedrobnokomórkowy rak płuca</b></li> <li>• Zaawansowany rak piersi</li> </ul>	

Cecha	Navelbine® (winorelbina) - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [97]	Navelbine® (winorelbina) -kapsułki miękkie [96]																				
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca oraz zaawansowany rak piersi</b></p> <p><i>W monoterapii:</i> zwykle dawka wynosi 25 do 30 mg/m<sup>2</sup>, powtarzana co tydzień. W terapii wielolekowej utrzymuje się zwykle stosowaną dawkę (25 do 30 mg/m<sup>2</sup>), zaś zmniejsza częstotliwość podawania produktu, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.</p>	<p><b>Dorośli</b></p> <p>• <b><i>W monoterapii:</i></b></p> <p>Zalecane dawkowanie: Trzy pierwsze podania 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała powtarzane co tydzień.</p> <p>Kolejne podania: Po trzecim podaniu, zalecane jest zwiększenie dawki Navelbine do 80 mg/m<sup>2</sup> na tydzień, poza przypadkami, kiedy podczas pierwszych trzech podań dawek po 60 mg/m<sup>2</sup> liczba neutrofilów raz osiągnęła wartość poniżej 500/mm<sup>3</sup> lub więcej niż raz 500-1000/mm<sup>3</sup>.</p> <table border="1" data-bbox="1238 587 2033 1007"> <thead> <tr> <th>Liczba neutrofilów podczas pierwszych trzech podań 60 mg/m<sup>2</sup> /tydzień</th> <th>Liczba Neutrofilów &gt;1000</th> <th>Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz &lt; 1000 (1 przypadek)</th> <th>Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz &lt; 1000 (2 przypadki)</th> <th>Liczba Neutrofilów &lt;500</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zalecana początkowa dawka czwartego podania</td> <td>80</td> <td>80</td> <td>60</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Modyfikacja dawki</i></p> <p>W przypadku planowanych dawek po 80 mg/m<sup>2</sup>, jeżeli poziom neutrofilów wynosi mniej niż 500/mm<sup>3</sup> lub więcej niż raz w granicach od 500 do 1000/mm<sup>3</sup>, podanie następnej dawki należy odroczyć do czasu uzyskania poprawy, a dawkę zmniejszyć z 80 mg/m<sup>2</sup> do 60 mg/m<sup>2</sup> na tydzień przez 3 kolejne podania.</p> <table border="1" data-bbox="1238 1209 2033 1385"> <thead> <tr> <th>Liczba neutrofilów po 4. podaniu dawki 80 mg/m<sup>2</sup> /tydzień</th> <th>Liczba Neutrofilów &gt;1000</th> <th>Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz &lt; 1000 (1 przypadek)</th> <th>Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz &lt; 1000 (2 przypadki)</th> <th>Liczba Neutrofilów &lt;500</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Liczba neutrofilów podczas pierwszych trzech podań 60 mg/m <sup>2</sup> /tydzień	Liczba Neutrofilów >1000	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (1 przypadek)	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (2 przypadki)	Liczba Neutrofilów <500	Zalecana początkowa dawka czwartego podania	80	80	60	60	Liczba neutrofilów po 4. podaniu dawki 80 mg/m <sup>2</sup> /tydzień	Liczba Neutrofilów >1000	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (1 przypadek)	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (2 przypadki)	Liczba Neutrofilów <500					
Liczba neutrofilów podczas pierwszych trzech podań 60 mg/m <sup>2</sup> /tydzień	Liczba Neutrofilów >1000	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (1 przypadek)	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (2 przypadki)	Liczba Neutrofilów <500																		
Zalecana początkowa dawka czwartego podania	80	80	60	60																		
Liczba neutrofilów po 4. podaniu dawki 80 mg/m <sup>2</sup> /tydzień	Liczba Neutrofilów >1000	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (1 przypadek)	Liczba Neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (2 przypadki)	Liczba Neutrofilów <500																		

Cecha	Navelbine® (winorelbina) - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [97]	Navelbine® (winorelbina) -kapsułki miękkie [96]				
		Zalecana początkowa dawka czwartego podania	80	80	60	60
<b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b>	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat może być bezbarwny lub białozółty, pH od 3,3 do 3,8.</p> <p><i>Sposób podania</i></p> <p>Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego po sporządzeniu odpowiedniego rozcieńczenia. Podanie dordzeniowe jest przeciwwskazane.</p>	<p>Istnieje możliwość powtórnego zwiększenia dawki z 60 mg/m<sup>2</sup> do 80 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo, jeżeli poziom neutrofilów nie obniży się poniżej 500/mm<sup>3</sup> lub więcej niż jeden raz będzie w granicach 500-1000/mm<sup>3</sup> w czasie trzech podań dawki 60 mg/m<sup>3</sup> zgodnie z zasadami wcześniej ustalonymi w czasie pierwszych trzech podań produktu.</p> <p><b><i>W terapii łączonej:</i></b></p> <p>Dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą przystosowane do protokołu leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że dawka 80 mg/m<sup>2</sup> postaci doustnej odpowiada 30 mg/m<sup>2</sup> postaci dożylnej, zaś 60 mg/m<sup>2</sup> postaci doustnej odpowiada 25 mg/m<sup>2</sup> postaci dożylnej. Przeliczenie to należy przyjąć jako podstawę do tworzenia mieszanych sposobów dawkowania obejmujących postać doustną jak i dożylną produktu Navelbine, zwiększających komfort pacjenta. Dla mieszanych sposobów dawkowania dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą przystosowane do protokołu leczenia.</p> <p>Nawet dla pacjentów z BSA &gt;2 m<sup>2</sup>, całkowita dawka nigdy nie powinna przekraczać 120 mg/tydzień przy 60 mg/m<sup>2</sup> /tydzień oraz 160 mg/tydzień przy 80 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Kapsułki miękkie</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy rozgryzać ani ssać. Zaleca się przyjmować kapsułki z niewielką ilością jedzenia.</p>				

Cecha	Navelbine® (winorelbina) - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [97]	Navelbine® (winorelbina) -kapsułki miękkie [96]
	<p>Koncentrat Navelbine należy rozcieńczyć w 20-50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań i podawać we wlewie przez 6 do 10 minut. Po wlewie powinno nastąpić podanie przynajmniej 250 ml izotonicznego roztworu w celu przepłukania żyły.</p>	
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-nadwrażliwość na winorelbina lub inne alkaloidy Vinca, albo na którąkolwiek z substancji pomocniczych. –</li> <li>Liczba neutrofilów &lt; 1500 /mm<sup>3</sup> lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni).</li> <li>- Liczba płytek krwi &lt; 100 000 /mm<sup>3</sup> .</li> <li>- Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze</li> <li>- Karmienie piersią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy Vinca, albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie,</li> <li>- Choroby mające znaczący wpływ na wchłanianie,</li> <li>- Wcześniejsza duża resekcja chirurgiczna żołądka lub jelita cienkiego,</li> <li>- Liczba neutrofilów &lt; 10 000/mm<sup>3</sup> ,</li> <li>- Laktacja</li> <li>- Długotrwała terapia tlenowa,</li> <li>- Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze.</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Navelbine może być jedynie podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w chemioterapii. W związku z tym, że hamowanie czynności układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko związane z zastosowaniem produktu Navelbine, musi być przeprowadzona ścisła kontrola morfologii krwi (oznaczenie stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów, neutrofilii i płytek krwi w dniu każdego nowego podania). Działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki jest głównie neutropenia. To działanie niekumulujące się osiągać nadir między 7. i 14. dniem po podaniu i szybko przemija w ciągu 5 do 7 dni. W przypadku stwierdzenia liczby neutrofilii krwi &lt; 1500 mm<sup>3</sup> i (lub) liczby płytek krwi &lt; 100 000/ mm<sup>3</sup> należy odroczyć podanie leku do wystąpienia normalizacji.</p> <p>Jeżeli pacjent ma objawy infekcji, w celu jej potwierdzenia lub wykluczenia należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy przepisuje się ten produkt chorym z niedokrwinną chorobą serca.</p>	<p style="text-align: center;">Specjalne ostrzeżenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Produkt leczniczy Navelbine powinien być przepisywany przez lekarza specjalistę, który ma doświadczenie w stosowaniu chemioterapii, a także posiada możliwość monitorowania leków cytotoksycznych.</li> <li>- Roztwór wypełniający kapsułkę ma własności drażniące.</li> <li>- Jeżeli pacjent przez przypadek rozgryzie lub ssie kapsułkę, należy niezwłocznie przepłukać jamę ustną wodą lub roztworem fizjologicznym soli.</li> <li>- Nie należy połykać uszkodzonej lub przeciętej kapsułki, tylko zwrócić ją lekarzowi lub farmaceutce, aby została zniszczona we właściwy sposób.</li> <li>- Jeśli dojdzie do kontaktu ze skórą, błonami śluzowymi lub okiem, należy natychmiast przemyć miejsce kontaktu wodą lub, co jest bardziej wskazane - roztworem fizjologicznym soli, ponieważ może powodować ich uszkodzenie.</li> <li>W razie wymiotów, które wystąpią w ciągu kilku godzin po podaniu leku, nigdy nie należy podawać powtórnie wcześniejszej dawki. Leczenie wspomagające antagonistami 5HT3 (np. ondansetron, granisetron) powinno ograniczyć występowanie tych objawów.</li> </ul>

Cecha	Navelbine® (winorelbina) - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [97]	Navelbine® (winorelbina) -kapsułki miękkie [96]
	<p>Farmakokinetyka produktu Navelbine nie jest zmieniona u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W celu dostosowania dawki dla tej grupy pacjentów.</p> <p>Jako że wydalanie przez nerki jest nieznaczne, redukcja dawki produktu Navelbine u chorych z niewydolnością nerek nie jest uzasadniona.</p> <p>Produkt Navelbine nie powinien być stosowany jednocześnie z radioterapią, jeżeli wątroba znajduje się w polu napromieniania.</p> <p>Ten produkt leczniczy jest w szczególności przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze oraz nie zalecany z innymi szczepionkami zawierającymi osłabione żywe drobnoustroje. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania Navelbine i leków będących silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4.</p> <p>Jednoczesne podawanie Navelbine z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytotatyków) i z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów Vinca) nie jest zalecane. Należy unikać przypadkowego dostania się leku do oka, ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia silnego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki w przypadku kontaktu z produktem. W razie dostania się leku do oka, należy je natychmiast obficie przemyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. U populacji osób zamieszkujących Japonię zgłaszano śródmiąższową chorobę płuc. Ta populacja powinna być poddana szczególnej obserwacji.</p>	<p>Podczas stosowania produktu Navelbine doustnie nudności i (lub) wymioty występują częściej niż podczas stosowania dożylnego. Zaleca się profilaktykę lekami przeciwwymiotnymi. Podczas leczenia powinna być prowadzona ścisła kontrola morfologii krwi (w dniu przed każdym nowym podaniem produktu należy oznaczyć stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, neutrofilów i płytek).</p> <p><u>Dawkowanie powinno być zależne od wyników morfologii.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeżeli liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500/mm<sup>3</sup> i (lub) liczba płytek wynosi poniżej 10 000/mm<sup>3</sup>, należy odroczyć podanie produktu do czasu normalizacji.</li> <li>- Przy zwiększeniu dawki z 60 do 80 mg/m<sup>2</sup> na tydzień, po podaniu trzeciej dawki.</li> <li>- Jeżeli przy dawce 80 mg/m<sup>2</sup> liczba neutrofilów wyniesie poniżej 500/mm<sup>3</sup>, lub więcej niż raz obniży się do wartości 500-1000/mm<sup>3</sup>, należy nie tylko opóźnić podanie następnej dawki, ale również zmniejszyć ją do 60 mg/m<sup>2</sup> na tydzień. Możliwe jest ponowne zwiększenie dawki z 60 do 80 mg/m<sup>2</sup> na tydzień.</li> </ul> <p>W badaniach klinicznych wykazano, że jeśli dawkowanie rozpoczynano od 80 mg/m<sup>2</sup>, u kilku pacjentów, łącznie z tymi mało sprawnymi fizycznie, rozwinęła się ciężka neutropenia. Dlatego zaleca się, aby dawka początkowa wynosiła 60 mg/m<sup>2</sup> i jeśli jest tolerowana, wzrastała do 80 mg/m<sup>2</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- U pacjentów z objawami wskazującymi na infekcję należy bardzo szybko przeprowadzić rozpoznanie.</li> </ul> <p><u>Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania</u></p> <p>Należy szczególnie uważać, przepisując produkt leczniczy pacjentom: • z chorobą niedokrwienną serca • mało sprawnym fizycznie.</p> <p>Produkt Navelbine nie powinien być stosowany równocześnie z radioterapią, jeżeli wątroba znajduje się w polu napromieniania. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze. Nie należy stosować w skojarzeniu z innymi żywymi atenuowanymi szczepionkami. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania Navelbine i leków będących silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4. Nie należy jednocześnie podawać produktu Navelbine z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytotatyków) ani z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów Vinca).</p>

Cecha	Navelbine® (winorelbina) - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [97]	Navelbine® (winorelbina) -kapsułki miękkie [96]
		<p>U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby badano poniższe schematy dawkowania produktu Navelbine podawanego doustnie: - dawkę 60 mg/m<sup>2</sup> otrzymywali pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina &lt; 1,5 x ULN oraz ALT i (lub) AST od 1,5 do 2,5 x ULN); - dawkę 50 mg/m<sup>2</sup> otrzymywali pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina pomiędzy 1,5 i 3 x ULN, niezależnie od poziomu ALT oraz AST). Bezpieczeństwo i farmakokinetyka winorelbiny nie ulegały zmianie w tej grupie pacjentów podczas stosowania badanego dawkowania. Nie badano podawania doustnego produktu Navelbine u osób z ciężką niewydolnością wątroby z tego względu, że produkt jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.</p> <p>Ponieważ wydalanie drogą nerek jest niewielkie, nie jest uzasadnione zmniejszenie dawki produktu Navelbine u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względów farmakokinetycznych.</p> <p>Ze względu na zawartość sorbitolu, pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni stosować produktu Navelbine.</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera niewielką ilość etanolu (alkoholu), poniżej 100 mg w jednej dawce.</p>
<p><b>Działania niepożądane</b></p>	<p>Najczęściej występujące działania niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii), niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymiotów, zapaleń jamy ustnej i zapań), przemijające zwiększenie wartości wyników testów wątrobowych, łysienie, miejscowe zapalenia żył. Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Navelbine®.</p>	<p><u><i>Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Navelbine kapsułki miękkie przed wprowadzeniu produktu do obrotu:</i></u> Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii), niedokrwistość oraz małopłytkowość, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymioty, biegunka, zapalenia jamy ustnej i zapań). Często obserwowano również występowanie zmęczenia i gorączki.</p> <p><u><i>Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Navelbine kapsułki miękkie po wprowadzeniu produktu do obrotu</i></u></p> <p>Produkt Navelbine stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami takimi jak cisplatyna lub kapecytabina. Najczęściej występujące działania niepożądane zapisane zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu to: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”, „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania” i „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”. Informacje te są zgodne z danymi zawartymi w punkcie „Przed wprowadzeniem produktu do obrotu”</p>

Cecha	Navelbine® (winorelbina) - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [97]	Navelbine® (winorelbina) -kapsułki miękkie [96]
		Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Navelbine®.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierre Fabre Medicament 45, Place Abel Gance 92100 Boulogne Francja	
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Pozwolenie nr R/1736	20 mg: Pozwolenie nr 9450 30 mg: Pozwolenie nr 9451
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 września 1994 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2009 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.10.2013 r.
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	-	-
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	-	-
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	-	-

Dodatkowo, winorelbina jest w Polsce dostępna i refundowana w postaci produktów leczniczych:

- Navirel® (podmiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Theaterstr. 6 22880 Wedel Niemcy),
  - Neocitec® (podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl, Austria),
  - Vinorelbine Accord® (podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa),
  - Vinorelbine Alvogen® (podmiot odpowiedzialny: Alvogen Pharma Trading Europe EOOD 86 Bulgaria Blvd., floor 1, 1680 Sofia, Bułgaria),
- których ChPL są zasadniczo zgodne z ChPL Navelbine®.

**Tabela 33. Charakterystyka Produktu Leczniczego: docetaksel (produkt leczniczy Docetaxel Accord®) [98].**

Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany. kod ATC: L01CD 02
<b>Mechanizm działania</b>	Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie 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.  Wykazano in vitro w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją glikoproteiny P kodowanej przez gen oporności wielolekowej. In vivo aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich in vivo.
<b>Wskazania do stosowania</b>	<u><i>Rak piersi</i></u>  Docetaxel Accord 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. 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.



Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]
	<p>Docetaxel Accord 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.</p> <p>Docetaxel Accord w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.</p> <p>Docetaxel Accord 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.</p> <p>Docetaxel Accord 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.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Niedrobnokomórkowy rak płuc</u></b></p> <p>Docetaxel Accord jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaxel Accord 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.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Rak gruczołu krokowego</u></b></p> <p>Docetaxel Accord w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Docetaxel Accord w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. androgen-deprivation therapy, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Gruczolakorak żołądka</u></b></p> <p>Docetaxel Accord 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.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Rak głowy i szyi</u></b></p> <p>Docetaxel Accord w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.</p>

Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]
Dawkowanie	<p>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.</p> <p>W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecany schemat premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu. W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecany schemat premedykacji jest doustny deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu.</p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.</p> <p>Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie</p> <p style="text-align: center;"><b>Zalecane dawkowanie</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Rak piersi</i></p> <p>W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia). W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.).</p> <p>W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.</p> <p>W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po jedzeniu) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała – patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.</p>

Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]
	<p style="text-align: center;"><u><i>Niedrobnokomórkowy rak płuc</i></u></p> <p>U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii.</p> <p style="text-align: center;"><u><i>Rak gruczołu krokowego</i></u></p> <p style="text-align: center;"><u><i>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami</i></u></p> <p>Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę</p> <p style="text-align: center;"><u><i>Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami</i></u></p> <p>Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły.</p> <p style="text-align: center;"><u><i>Gruczołak rak żołądka</i></u></p> <p>Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Lek podaje się w postaci wlewu, trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc., w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia)</p> <p style="text-align: center;"><u><i>Rak głowy i szyi</i></u></p> <p>Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323) Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.</li> </ul>

Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324) W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.</li></ul> <p>Zmiany dawek cisplatyny oraz 5-fluorouracylu przedstawiono w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego.</p> <p style="text-align: center;"><b><i>Dostosowanie dawki w trakcie leczenia:</i></b></p> <p style="text-align: center;"><i>Ogólne</i></p> <p>Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi <math>\geq 1500</math> komórek/mm<sup>3</sup>. U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów <math>&lt; 500</math> komórek/mm<sup>3</sup> przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m<sup>2</sup> pc. do 75 mg/m<sup>2</sup> pc. i (lub) z 75 mg/m<sup>2</sup> pc. do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.</p> <p style="text-align: center;"><i>Leczenie uzupełniające w raku piersi</i></p> <p>U pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid (TAC) w leczeniu uzupełniającym raka piersi, należy rozważyć pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie z neutropenią, należy zmniejszyć dawkę docetakselu do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. we wszystkich kolejnych cyklach. U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p style="text-align: center;"><i>W skojarzeniu z cisplatyną</i></p> <p>U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego cyklu chemioterapii wynosiła <math>&lt; 25\ 000</math> komórek/mm<sup>3</sup>, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m<sup>2</sup> pc. Dostosowanie dawki cisplatyny-patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.</p>

Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]				
	<p style="text-align: center;"><u>W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modyfikacja dawki kapecytabiny - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.</li> <li>• U pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności, który utrzymywał się w czasie następnego cyklu leczenia docetaksel/kapecytabina, należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0-1 i kontynuować leczenie dawkami początkowymi.</li> <li>• U pacjentów, u których wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetakselem w dawce 55 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> <li>• W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem</u></p> <p>W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m<sup>2</sup> pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do &gt; 1500 komórek/mm<sup>3</sup> i płytek do &gt; 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu.</p> <p>Poniższa tabela przedstawia zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):</p> <table border="1" data-bbox="976 1241 2038 1353"> <thead> <tr> <th data-bbox="976 1241 1507 1281">Objawy toksyczności</th> <th data-bbox="1509 1241 2038 1281">Dostosowanie dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="976 1283 1507 1353">Biegunka 3. stopnia</td> <td data-bbox="1509 1283 2038 1353">Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.</td> </tr> </tbody> </table>	Objawy toksyczności	Dostosowanie dawki	Biegunka 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Objawy toksyczności	Dostosowanie dawki				
Biegunka 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.				

Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]	
	Biegunka 4. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawki docetakselu i 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać terapię.
	Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Trzeci epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
	Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 4. stopnia	Pierwszy epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%
	Informacje na temat dostosowania dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu patrz charakterystyki tych produktów leczniczych. W głównych badaniach klinicznych SCCHN, u pacjentów z neutropenią z powikłaniami (w tym neutropenią utrzymującą się długo, z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem), zaleca się stosowanie G-CSF w celu uzyskania najlepszego działania ochronnego (np. w dobach 6 – 15), we wszystkich kolejnych cyklach.	
<b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b>	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. 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.	
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z liczbą neutrofilów < 1 500 komórek/mm <sup>3</sup> oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku. Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby. Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksemem.	
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni	

Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]
	<p>zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykacją stanowiącą doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.</p> <p>Ponadto należy zachować szczególne środki ostrożności w czasie stosowania Docetaxel Accord®, ze względu na ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaburzeń układu krwiotwórczego,</li> <li>-reakcji żołądkowo-jelitowych,</li> <li>-reakcji nadwrażliwości,</li> <li>-reakcji skrónych,</li> <li>-zatrzymywania płynów,</li> <li>-zaburzeń układu oddechowego,</li> <li>- zaburzeń obwodowego układu nerwowego,</li> <li>-kardiotoksyczności,</li> <li>-zaburzeń oka,</li> <li>-wtórnych nowotworów złośliwych,</li> <li>-zespołu rozpadu guza,</li> </ul> <p>Oraz w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Docetaxel Accord®.</p>
<p><b>Działania niepożądane</b></p>	<p>Działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem docetakselu zaobserwowane zostały u: • 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m<sup>2</sup> pc. i 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii. • 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną. • 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną. • 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem. • 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną 332 pacjentów (TAX 327), którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem). • 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem). • 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem). • 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu</p>

Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]
	<p>z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem). • 545 pacjentów (badanie STAMPEDE), którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT.</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (&lt; 500 komórek/mm<sup>3</sup>) wynoszącym 7 dni, niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.</p> <p>Zgłoszone zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni) wystąpiły u ≥ 10% pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.</p> <p>W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (≥ 5%) odnotowane w III fazie badań klinicznych u pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia antracykliną (patrz charakterystyka produktu leczniczego kapecytabiny).</p> <p>W przypadku skojarzenia z ADT i prednizonem lub prednizolonem (badanie STAMPEDE), zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 6 cykli leczenia docetakselem i mające o co najmniej 2% większą częstość występowania w ramieniu leczenia docetakselem w porównaniu z ramieniem kontrolnym, przedstawiono za pomocą skali ocen CTCAE.</p> <p>Często po stosowaniu docetakselu obserwowane są: zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.</p> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Docetaxel Accord®.</p>
<p><b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6<sup>a</sup> planta, 08039 Barcelona, Hiszpania</p>
<p><b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>EU/1/12/769/001 EU/1/12/769/002 EU/1/12/769/003</p>
<p><b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b></p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2012 Data przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2017</p>



Cecha	Docetaxel Accord® (docetaksel) [98]
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	Brak

Dodatkowo, docetaksel jest w Polsce dostępny i refundowany w postaci produktu leczniczego Docetaxel-Ebewe®, którego ChPL jest zasadniczo zgodny z ChPL Docetaxel Accord®. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w przypadku produktu leczniczego Docetaxel-Ebewe® jest EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG (Mondseestrasse 11 4866 Unterach, Austria); numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16652, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2010 r.

**Tabela 34. Charakterystyka Produktu Leczniczego: cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatinum Accord®) [99].**

Cecha	Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [99]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, Kod ATC: L01XA01
<b>Mechanizm działania</b>	Cisplatyna jest nieorganicznym związkiem, zawierającym metal ciężki [cis-diaminodichloroplatynę (II)]. Cisplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA. 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. Onkolityczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Działanie cytotoksyczne cisplatyny jest spowodowane wiązaniem się z wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla pozycji N-7 guaniny i adenozyne.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder,</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników,</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,</li> </ul>

Cecha	Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [99]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi,</li> <li>• <b>zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca,</b></li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca.</li> </ul> <p>Cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią. Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p><i>Dorośli i dzieci</i></p> <p>Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i dzieci.</p> <p>W <u>monoterapii</u>, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni;</li> <li>- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup> na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni.</li> </ul> <p>Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m<sup>2</sup> lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni. W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 6 tygodni.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.</p>
<p><b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b></p>	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Przezroczysty, bezbarwny do bledożółtego roztwór, w fiolce z oranżowego szkła (typu I), zasadniczo wolny od cząstek stałych.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Przed podaniem produkt leczniczy Cisplatinum Accord należy rozcieńczyć. Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie dożylnie, drogą wlewu. Do podawania leku musi się unikać stosowania jakichkolwiek materiałów zawierających aluminium, które mogą mieć kontakt z cisplatyną (zestawy do wlewu dożylnego, igły, cewniki, strzykawki).</p> <p>Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.</p>

Cecha	Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [99]
	<p>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 celem zapewnienia odpowiedniej diurezy podczas i po leczeniu cisplatyną. Nawodnienie uzyskuje się podając we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów: 0,9% roztwór chlorku sodu; mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy (1:1).</p> <p><u>Nawodnienie przed leczeniem cisplatyną</u>: wlew dożylny 100 do 200 ml/godzinę przez okres 6 do 12. godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 l.</p> <p><u>Nawodnienie po zakończeniu podania cisplatyny</u>: wlew dożylny kolejnych 2. litrów z szybkością 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12. Godzin.</p> <p>Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Wymuszoną diurezę można uzyskać podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również konieczne, gdy dawka podanej cisplatyny jest większa niż 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydzielenie moczu.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Cisplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z nadwrażliwością na cisplatynę lub na inne związki zawierające platynę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>- ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek*</li> <li>- w stanie odwodnienia (konieczne jest nawodnienie przed i po podaniu leku, aby zapobiec ciężkim zaburzeniom czynności nerek);</li> <li>- z zahamowaniem czynności szpiku kostnego; - z zaburzeniami słuchu w przeszłości*;</li> <li>- z neuropatią spowodowaną cisplatyną;</li> <li>- karmiących piersią;</li> </ul> <p>- w skojarzeniu z żywymi szczepionkami, w tym ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce - w skojarzeniu z fenytoiną stosowaną profilaktycznie.</p> <p>Ze względu na fakt, iż cisplatyna jest nefrotoksyczna i neurotoksyczna (w szczególności ototoksyczna), toksyczności te mogą mieć charakter kumulacyjny jeśli zaburzenia tego typu istniały w przeszłości.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Należy unikać stosowania zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników i strzykawek. Cisplatyna może być podawana tylko pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Właściwe monitorowanie oraz postępowanie związane ze stosowaniem leku oraz leczeniem powikłań jest możliwe wyłącznie w przypadku postawienia trafnej diagnozy i dostępności wymaganych warunków leczenia. Wykazano, że cisplatyna wykazuje</p>

Cecha	Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [99]
	<p>skumulowane działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne oraz neurotoksyczne. Toksyczność powodowana przez cisplatynę może być zwiększona poprzez leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi, które wykazują toksyczne działanie na wymienione narządy i układy.</p> <p>Ponadto należy zachować szczególne środki ostrożności w czasie stosowania Cisplatinum Accord®, ze względu na ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nefrotoksyczności,</li> <li>- neuropatii,</li> <li>- ototoksyczności,</li> <li>- reakcji alergicznych,</li> <li>- zaburzeń czynności wątroby i morfologii krwi,</li> <li>- działania rakotwórczego,</li> <li>- reakcji w miejscu wstrzyknięcia.</li> </ul> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Cisplatinum Accord®.</p> <p><b>OSTRZEŻENIE</b> Niniejszy środek cytostatyczny charakteryzuje się toksycznością o większym nasileniu, niż zwykle obserwowana podczas chemioterapii przeciwnowotworowej. Toksyczny wpływ na nerki, o największym nasileniu działania kumulacyjnego, jest ciężki i wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących stosowania (patrz „Działania niepożądane” oraz „Dawkowanie i sposób podawania”). Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagać stosownego leczenia środkami przeciwwymiotnymi. Ścisły nadzór podczas stosowania leku jest konieczny również ze względu na ryzyko wystąpienia ototoksyczności, mielosupresji oraz reakcji anafilaktycznych (patrz „Działania niepożądane”). Przygotowanie roztworu do infuzji.</p> <p><b>Ostrzeżenie</b> Podobnie jak w przypadku innych produktów o potencjalnej toksyczności, konieczne jest podjęcie środków ostrożności podczas przygotowywania roztworu. Możliwe jest uszkodzenie skóry w wyniku przypadkowej ekspozycji na produkt. Zalecane jest używanie rękawiczek. W przypadku kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi, należy intensywnie przemyć skórę lub błony śluzowe wodą z mydłem. Zalecane jest stosowanie się do odpowiednich procedur dotyczących używania cytostatyków i ich usuwania. Przed podaniem produktu leczniczego pacjentowi, należy skontrolować roztwór pod kątem przejrzystości oraz braku zanieczyszczeń. Zarówno mężczyźni jak i kobiety powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia cisplatyną.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą być skumulowane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (&gt; 10%) cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żółdkowo-</p>

Cecha	Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [99]
	<p>jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka. U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.</p> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych przedstawiono w pełnej wersji ChPL Cisplatinum Accord®.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania</p>
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	17743
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	2011-11-08
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	-
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	-
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	-

Dodatkowo, cisplatyna jest w Polsce dostępna i refundowana w postaci produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe® (podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11 4866 Unteracht, Austria; numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19903, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.03.2012), którego ChPL jest zasadniczo zgodny z ChPL Cisplatinum Accord®.

**Tabela 35. Charakterystyka Produktu Leczniczego: karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin Accord® [100] oraz Carboplatin Pfizer® [101])**

Cecha	Carboplatin Accord® (karboplatyna) [100] – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Carboplatin Pfizer® (karboplatyna) [101] – roztwór do wstrzykiwań
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	<p>leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny. Kod ATC: L01X A02</p>	

Cecha	Carboplatin Accord® (karboplatyna) [100] – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Carboplatin Pfizer® (karboplatyna) [101] – roztwór do wstrzykiwań															
<b>Mechanizm działania</b>	Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, hamuje syntezę DNA, tworząc międzylańcuchowe i wewnątrzłańcuchowe wiązania poprzeczne DNA w komórkach narażonych na działanie leku. Reaktywność DNA koreluje z cytotoksycznością.	Karboplatyna jest nieorganicznym kompleksem metalu ciężkiego, zawierającym centralny atom platyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny drugiej generacji, o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej. Karboplatyna posiada podobne właściwości biochemiczne do cisplatyny, polegające głównie na indukcji wytwarzania wiązań krzyżowych między obydwojma niciami DNA, które modyfikują strukturę i zaburzają syntezę DNA.															
<b>Wskazania do stosowania</b>	Karboplatyna jest wskazana w leczeniu: 1. zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego w: (a) leczeniu pierwszego rzutu, (b) leczeniu drugiego rzutu, jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne. 2. drobnokomórkowego raka płuca.	1. Zaawansowany rak jajnika (w tym leczenie drugiego rzutu u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę), 2. Drobnokomórkowy rak płuca.															
<b>Dawkowanie</b>	<p>Karboplatynę należy podawać wyłącznie drogą dożylną. <u>Zalecana dawka karboplatyny dla dotychczas nie leczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek</u>, tj. z kliresem kreatyniny &gt; 60 ml/min wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylnej trwającej od 15 do 60 min. Alternatywnym sposobem określania dawki może być zastosowanie wzoru Calverta (patrz poniżej): Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]</p> <table border="1" data-bbox="618 1042 1305 1369"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="618 1042 1305 1082">Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]</th> </tr> <tr> <th data-bbox="618 1082 846 1153">Docelowa wartość AUC</th> <th data-bbox="846 1082 1072 1153">Planowana chemioterapia</th> <th data-bbox="1072 1082 1305 1153">Status terapeutyczny pacjenta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="618 1153 846 1225">5-7 mg/ml x min</td> <td data-bbox="846 1153 1072 1225">karboplatyna w monoterapii</td> <td data-bbox="1072 1153 1305 1225">dotychczas nie leczony</td> </tr> <tr> <td data-bbox="618 1225 846 1297">4-6 mg/ml x min</td> <td data-bbox="846 1225 1072 1297">karboplatyna w monoterapii</td> <td data-bbox="1072 1225 1305 1297">wcześniej leczony</td> </tr> <tr> <td data-bbox="618 1297 846 1369">4-6 mg/ml x min</td> <td data-bbox="846 1297 1072 1369">karboplatyna + cyklofosfamid</td> <td data-bbox="1072 1297 1305 1369">dotychczas nie leczony</td> </tr> </tbody> </table>	Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]			Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta	5-7 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	dotychczas nie leczony	4-6 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony	4-6 mg/ml x min	karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nie leczony	<p>Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi.</p> <p>Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów, z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>.</p> <p>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%.</p> <p>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.</p>
Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]																	
Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta															
5-7 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	dotychczas nie leczony															
4-6 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony															
4-6 mg/ml x min	karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nie leczony															

Cecha	Carboplatin Accord® (karboplatyna) [100] – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Carboplatin Pfizer® (karboplatyna) [101] – roztwór do wstrzykiwań												
	<p>Uwaga: na podstawie wzoru Calverta, całkowita dawka karboplatyny jest obliczana w mg, a nie w mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia karboplatyną i (lub) zanim liczba granulocytów obojętnochłonnych nie wyniesie i co najmniej 2000 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Dawka początkowa powinna być zmniejszona o 20-25% u pacjentów z czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejsza terapia mielosupresyjna i niski stopień stanu sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubroda lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego). Zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń, podczas początkowych kursów leczenia karboplatyną, w celu dostosowania dawkowania w kolejnych cyklach leczenia.</p> <p>Wszystkie powyższe zalecenia odnośnie dawkowania dotyczą leczenia początkowego. Późniejsze dawkowanie powinno być dostosowane w zależności od tolerancji pacjenta oraz dopuszczalnego poziomu mielosupresji.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi środkami mielosupresyjnymi wymaga dostosowania dawkowania zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.</p>	<p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Ze względu na to, że karboplatyna jest wydalana przez nerki i ma działanie nefrotoksyczne, optymalne dawkowanie powinno być ustalone na podstawie częstych kontroli parametrów hematologicznych i parametrów czynności nerek. Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczane według wzoru Calverta. Początkowa dawka karboplatyny jest obliczana przy pomocy wzoru Calverta, opartego na wyjściowej ocenie czynności nerek i docelowym AUC: Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml × min) × [GFR (ml/min) + 25]</p> <table border="1" data-bbox="1335 671 2018 959"> <thead> <tr> <th>Docelowa wartość AUC</th> <th>Planowana chemioterapia</th> <th>Status terapeutyczny pacjenta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-7 mg/ml x min</td> <td>karboplatyna w monoterapii</td> <td>dotychczas nie leczony</td> </tr> <tr> <td>4-6 mg/ml x min</td> <td>karboplatyna w monoterapii</td> <td>wcześniej leczony</td> </tr> <tr> <td>4-6 mg/ml x min</td> <td>karboplatyna + cyklofosfamid</td> <td>dotychczas nie leczony</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uwaga: Dawka obliczana przy pomocy wzoru Calverta jest podana w mg, a nie w mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Wszystkie powyższe wymienione zalecenia dawkowania dotyczą początkowego kursu leczenia. Dawkowanie w kolejnych kursach leczenia należy dostosować do tolerancji pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.</p> <p><u>Zaburzenia czynności szpiku</u></p> <p>W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. W przypadku pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna, należy rozważyć</p>	Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta	5-7 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	dotychczas nie leczony	4-6 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony	4-6 mg/ml x min	karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nie leczony
Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta												
5-7 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	dotychczas nie leczony												
4-6 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony												
4-6 mg/ml x min	karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nie leczony												

Cecha	Carboplatin Accord® (karboplatyna) [100] – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Carboplatin Pfizer® (karboplatyna) [101] – roztwór do wstrzykiwań
		<p>zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego.</p> <p style="text-align: center;"><i>Leczenie skojarzone</i></p> <p>Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi, w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.</p>
<b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b>	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Przezroczysty, bezbarwny do lekko jasnożółtego roztwór, wolny od cząstek stałych.</p> <p style="text-align: center;">Sposób podawania</p> <p style="text-align: center;">Karboplatynę należy podawać wyłącznie drogą dożylną.</p> <p>Do przygotowywania i podawania produktu leczniczego nie należy stosować igieł lub zestawów kroplówkowych zawierających elementy aluminiowe, które mogą mieć kontakt z karboplatyną. Aluminium reaguje z karboplatyną powodując tworzenie osadu i (lub) utratę siły działania. Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego należy stosować środki ostrożności zalecane dla substancji niebezpiecznych. Produkt leczniczy musi być przygotowywany przez personel, który został przeszkolony w zakresie bezpiecznego stosowania i zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę i fartuch.</p> <p>Przed podaniem infuzji produkt należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu, aż do otrzymania roztworu o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml.</p>	<p>Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty roztwór, bezbarwny do jasnożółtego.</p> <p style="text-align: center;">Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.).</p> <p style="text-align: center;">Sposób podawania</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego.</p>



Cecha	Carboplatin Accord® (karboplatyna) [100] – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Carboplatin Pfizer® (karboplatyna) [101] – roztwór do wstrzykiwań
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Karboplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>- z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku,</li> <li>- z istniejącą wcześniej ciężką niewydolnością nerek (z klirensiem kreatyniny <math>\leq 30</math> ml na minutę), chyba, że w ocenie lekarza i pacjenta możliwe korzyści płynące z leczenia przeważają ryzyko,</li> <li>- z krwawiącymi guzami,</li> <li>- jednocześnie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze,</li> <li>- u pacjentów z występującą w przeszłości ciężką reakcją alergiczną na karboplatynę lub inne związki zawierające platynę.</li> </ul> <p>Dostosowanie dawki może pozwolić na stosowanie produktu w przypadku łagodnego upośledzenia czynności nerek</p>	<p>Karboplatyna jest przeciwwskazana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz z nadwrażliwością na inne związki zawierające platynę,</li> <li>- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii,</li> <li>- u pacjentów z ciężką mielosupresją,</li> <li>- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze</li> <li>- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,</li> <li>- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią.</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>Ostrzeżenia przed ryzykiem wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-mielosupersji,</li> <li>-reakcji alergicznych,</li> <li>-nefrotoksyczności,</li> <li>-toksyczności hematologicznej,</li> <li>-zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS),</li> <li>-choroby zarostowej żył wątrobowych,</li> <li>-zaspołu lizy guza,</li> <li>-toksyczności neurologicznej,</li> <li>-zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.</li> </ul> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Carboplatin Accord®.</p> <p><i>Środki ostrożności</i></p> <p>Karboplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, który ma doświadczenie w stosowaniu chemioterapii. Wyposażenie diagnostyczne i terapeutyczne powinno być łatwo dostępne w celu leczenia</p>	<p>Leczenie karboplatyną powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających odpowiednie wyposażenie pozwalające na leczenie i (lub) profilaktykę ewentualnych powikłań. Karboplatyna powinna być podawana jedynie pod stałym nadzorem lekarzy doświadczonych w dziedzinie chemioterapii oraz jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko. Należy regularnie wykonywać badania krwi oraz czynności nerek i wątroby. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego lub nieprawidłowej czynności nerek lub wątroby.</p> <p>Ostrzeżenia przed ryzykiem wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-działania toksycznego na układ krwiotwórczy,</li> <li>-zaburzeń krwi i układu chłonnego,</li> <li>- wtórnej białaczki,</li> <li>-choroby wątroby i dróg żółciowych,</li> <li>-nefrotoksyczności,</li> <li>-neurotoksyczności,</li> <li>-zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzeń w obrębie słuchu i wzoru,</li> <li>-działania mutagennego i karcinogenego karboplatyny,</li> </ul>

Cecha	Carboplatin Accord® (karboplatyna) [100] – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Carboplatin Pfizer® (karboplatyna) [101] – roztwór do wstrzykiwań
	<p>ewentualnych powikłań. Należy uważnie kontrolować morfologię krwi obwodowej oraz czynność nerek i wątroby. Ocenę morfologii krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną, a następnie w tygodniowych odstępach. Lek należy odstawić w przypadku stwierdzenia nieprawidłowego zahamowania czynności szpiku kostnego lub zaburzeń czynności nerek lub wątroby.</p>	<p>-zespołu rozpadu guza, -reakcji nadwrażliwości, -wymiotów, -zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.</p> <p>Szczegółowy opis powyższych aspektów przedstawiono w pełnej wersji ChPL Carboplatin Pfizer®.</p>
<p><b>Działania niepożądane</b></p>	<p>Zgłaszano ryzyko występowania następujących działań niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-zaburzeń krwi i układu chłonnego,</li> <li>-nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy),             <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaburzeń żołądka i jelit,</li> <li>-zaburzeń układu nerwowego,</li> <li>-zaburzeń oka,</li> </ul> </li> <li>-zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia,</li> <li>-zaburzeń wątroby i dróg żółciowych,</li> <li>-zaburzeń nerek i dróg moczowych,</li> <li>-zaburzeń układu immunologicznego,</li> <li>-zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.</li> </ul> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych przedstawiono w pełnej wersji ChPL Carboplatin Accord®.</p>	<p>Wielu działań niepożądanych po zastosowaniu karboplatyny nie da się uniknąć ze względu na działania farmakologiczne produktu. Zazwyczaj są one odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte.</p> <p>Częstość występowania zgłaszanych działań niepożądanych jest oparta na skumulowanej bazie danych 1893 pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii i doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</p> <p>Zgłaszano ryzyko występowania następujących działań niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-zaburzeń krwi i układu chłonnego,</li> <li>-zaburzeń układu nerwowego,</li> <li>-zaburzeń widzenia,</li> <li>-zaburzeń słuchu,</li> <li>-zaburzeń żołądka i jelit,</li> <li>-zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia,</li> <li>-zaburzeń nerek i dróg moczowych,</li> <li>-zaburzeń gospodarki elektrolitowej,</li> <li>-zaburzeń układu immunologicznego,</li> <li>-zaburzeń czynności wątroby,</li> <li>-reakcji w miejscu wstrzyknięcia.</li> </ul> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych przedstawiono w pełnej wersji ChPL Carboplatin Pfizer®.</p>

Cecha	Carboplatin Accord® (karboplatyna) [100] – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Carboplatin Pfizer® (karboplatyna) [101] – roztwór do wstrzykiwań
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	16711	4774
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.04.2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.02.2019 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.01.2014
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	-	-
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	-	-
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	-	-

Dodatkowo, karboplatyna jest w Polsce dostępna i refundowana w postaci produktów leczniczych:

- Carbomedac® w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podmiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Theaterstr. 6 22880 Wedel Niemcy; numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17440, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2010),
- Carboplatin - Ebewe® w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria; numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4500; data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1999-10-27),

których ChPL są zasadniczo zgodne z ChPL Carboplatin Accord®.

## 9.8. STATUS REFUNDACYJNY TECHNOLOGII OPCJONALNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące statusu refundacyjnego chemioterapii (w schematach wskazanych przez ekspertów jako najczęściej stosowane w analizowanym wskazaniu) w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 marca 2021 roku [25].

**Tabela 36. Status refundacyjny chemioterapii (w schematach wskazanych przez ekspertów jako najczęściej stosowane w analizowanym wskazaniu), finansowanych w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym); [25].**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	zawartość opakowania	UCZ (zł)	CHB (zł)	WLF (zł)	PO	WDS
Docetaxel	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml;	1 fiol.po 16 ml	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 2 ml	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 8 ml	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0 zł
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 4 ml	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 8 ml	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0 zł
Pemetreksed	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. proszku	648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0 zł
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	302,40	317,52	136,08	bezpłatny	0 zł

	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	2376,00	2494,80	1360,80	bezpłatny	0 zł
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	1512,00	1587,60	680,40	bezpłatny	0 zł
	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	286,20	300,51	136,08	bezpłatny	0 zł
	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	1501,20	1576,26	680,40	bezpłatny	0 zł
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	280,80	294,84	136,08	bezpłatny	0 zł
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	2808,00	2948,40	1360,80	bezpłatny	0 zł
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1890,00	1984,50	680,40	bezpłatny	0 zł
<b>Gemcytabina</b>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 15 ml	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 2 ml	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 20 ml	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0 zł
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	102,60	107,73	107,73	bezpłatny	0 zł
		Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	27,00	28,35	28,35	bezpłatny
1 fiol.po 50 ml	205,20		215,46	215,46	bezpłatny	0 zł	
<b>Winorelbina</b>		10 fiol.po 1 ml	529,20	555,66	226,80	bezpłatny	0 zł

	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	2646,00	2778,30	1134,0	bezpłatny	0 zł
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	174,59	183,32	136,08	bezpłatny	0 zł
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	261,88	274,97	204,12	bezpłatny	0 zł
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	540,00	567,00	226,80	bezpłatny	0 zł
		10 fiol.po 5 ml	1285,20	1349,46	1134,00	bezpłatny	0 zł
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.a 5 ml	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0 zł
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. 5 m	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0 zł
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0 zł
Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0 zł	
Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0 zł	
<b>Cisplatyna</b>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 10 ml	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 50 ml	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0 zł
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. a 100 ml	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. a 50 ml	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0 zł
<b>Karboplatyna</b>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. po 15 m	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. po 45 ml	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. po 5 ml	18,25	19,16	16,35	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. po 60 m	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. 5 ml	24,62	25,85	16,35	bezpłatny	0 zł

9.8. Status refundacyjny technologii opcjonalnych.



	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/m	1 fiol.po 15 ml	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 45 ml	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 60 ml	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0 zł
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0 zł
		1 fiol. a 45 ml	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 5 ml	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 60 ml	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0 zł
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0 zł
		1 fiol.po 45 ml	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0 zł
1 fiol.po 5 ml		24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0 zł	

UCZ-urzędowa cena zbytu, CHB-cena hurtowa brutto, CD-cena detaliczna, WLF-wysokość limitu finansowania, PO-poziom odpłatności, WDS-wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

## 9.9. KWESTIONARIUSZ DLA EKSPERTÓW KLINICZNYCH DOTYCZĄCY EPIDEMIOLOGII I PRAKTYKI KLINICZNEJ LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

W ramach większości pytań kwestionariusza wyróżniono grupę chorych kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem, tj. pacjentów:

- z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- z potwierdzoną mutacją T790M genu *EGFR*;
- po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia;
- w wieku powyżej 18 roku życia.

Stwierdzenia „analizowane wskazanie” i „analizowana populacja” odnoszą się wyłącznie do wskazania i populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem zgodnie z w/w informacjami.

Niniejszy kwestionariusz miał na celu identyfikację aktualnego sposobu leczenia chorych z analizowanej populacji oraz ocenę liczebności analizowanej populacji w Polsce (liczby pacjentów, którzy mogą stosować ozymertynib w Polsce w ramach  $\geq$ III linii leczenia).

W części kwestionariusza dotyczącej zagadnień z zakresu epidemiologii analizowanego problemu zdrowotnego, analizowano liczebność populacji chorych na raka płuca z mutacją T790M, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w III lub kolejnych liniach leczenia.

Zidentyfikowano 3 grupy chorych różniących się schematem leczenia przed potencjalnym zastosowaniem ozymertynibu:

- **Grupa 1.** uwzględnia chorych leczonych EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) **w I linii leczenia**, u których w II linii leczenia zastosowano chemioterapię. Grupa uwzględnia również pacjentów z mutacją T790M potwierdzoną po niepowodzeniu leczenia I linii, ale u których w II linii leczenia **nie stosowano ozymertynibu**, niezależnie od przyczyny.
- **Grupa 2.** uwzględnia chorych po niepowodzeniu EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib) stosowanych **w II linii leczenia**.
- **Grupa 3.** Uwzględnia chorych po przebytych co najmniej 2 liniach leczenia, u których **dotychczas nie stosowano EGFR-TKI**. Grupa uwzględnia chorych, u których ozymertynib byłby pierwszym stosowanym EGFR-TKI (pacjenci stosujący chemioterapię lub inne leki w I i II linii leczenia).

W tabeli poniżej przedstawiono zarówno analizowane w ramach kwestionariusza zagadnienia, jak i zestawienie odpowiedzi czterech ankietowanych ekspertów klinicznych.



<b>1a</b>	<p><b>a. Czy w Pani/Pana opinii zidentyfikowane 3 grupy pacjentów dotyczą wszystkich pacjentów, u których ozymertynib mógłby być stosowany w przypadku jego refundacji w leczeniu III lub kolejnych liniach? Jeżeli nie, proszę o opisanie pominiętej grupy chorych.</b></p>	-	<p>Grupa 4. Uwzględnia chorych po przebytej 1. Lub 2. linii leczenia IKT EGFR, którzy następnie otrzymali kilka linii chemioterapii (bardzo rzadko);</p>	<p>Wyczerpujące 3 grupy chorych.</p>	<p>Grupa 3 – sytuacje bardzo rzadkie, kiedy Tagrisso byłoby pierwszą terapią EFGR TKI w dodatku z mutacją T790M. Takie sytuacje się nie zdarzają.</p>	<p>Wymienione zostały wszystkie potencjalne sekwencje leczenia.</p>	<p>uwzględniono wszystkie możliwości (rozpatrywano populacji kwalifikujących się do co najmniej 3 linii, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, tj. 3 lub kolejne linie)</p>
<b>1b</b>	<p><b>b. Jaki odsetek wszystkich pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w III lub kolejnych liniach leczenia stanowią pacjenci, u których w żadnej z poprzednich linii leczenia nie stosowano EGFR-TKI?</b></p> <p><b>Pytanie dotyczy odsetka chorych z grupy 3 wśród wszystkich chorych z grupy 1, 2 i 3 łącznie.</b></p>	-	<p>Nie powinna wystąpić taka sytuacja, w której chorzy z mutacjami w genie EGFR otrzymaliby kilka linii chemioterapii i nie byli leczeni IKT EGFR. Taka sytuacja może wystąpić w przypadku całkowitego zaniechania diagnostyki genu EGFR przez lekarza lub bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik takiego badania (natychmiastowa konieczność rozpoczęcia leczenia). Bardzo rzadko stosowanie chemioterapii zamiast IKT EGFR starszych generacji może być usprawiedliwione u chorych z pierwotną pojedynczą mutacją T790M lub insercjami w eksonie 20 genu EGFR.</p>	<p>Częstość mutacji EGFR to [redacted] pozostali pacjenci nie mają mutacji (grupa 3).</p> <p>Poniżej [redacted] pacjentów i do tego jeszcze trzeba stwierdzić mutację EGFR i dodatkowo jeszcze T790M. Pierwotna mutacja T790M [redacted] de novo.</p> <p>Praktyka: wszystkim pacjentom wykonuje się badanie mutacji EGFR w momencie diagnozy i pacjent powinien wtedy otrzymać leczenie EGFR TKI.</p>	<p>j.w.</p>	<p>Najmniej liczna grupa, kilka procent: [redacted] wszystkich chorych u których można by przewidzieć scenariusz leczenia w kolejnych liniach.</p>	<p>bardzo rzadko, ekspert wskazuje, że ta sytuacja dotyczyć może tylko pacjentów z mutacją T790M jako pierwszą, która dotyczy [redacted] wszystkich chorych z mutacjami w genie EGFR (tj. [redacted])</p>

1c	c. U jakiego odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszych generacji (erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu) przeprowadza się testy na obecność mutacji T790M?	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

1d	d. Czy w Pani/Pana opinii ww. odsetek ulegnie zmianie w ciągu kilku kolejnych lat? Jeżeli tak proszę o wskazanie w jaki sposób.	-					
1e	e. Jaki jest odsetek pozytywnych testów na obecność mutacji T790M wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszych generacji (erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu)?						

1f	<p>f. U jakiego odsetka pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI w I linii aktualnie stosowany jest ozymertynib (w II linii)?</p> <p>Rozpatrujemy pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M</p>	-					
1g	<p>g. U jakiego odsetka pacjentów z „analizowanej populacji” (tj. z potwierdzoną mutacją T790M genu EGFR i po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia) spodziewane jest stosowanie ozymertynibu, w przypadku objęcia refundacją tego leku w III i kolejnych liniach leczenia (w „analizowanym wskazaniu”)?</p> <p>100% - to wszyscy pacjenci z analizowanej populacji</p>	W 1. roku refundacji					
		W 2. roku refundacji					

1h	<p><b>h. Jakie są najczęściej stosowane schematy leczenia po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia pacjentów z NDRP i mutacjami genu EGFR?</b></p> <p><b>Proszę o podanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>nazw leków/schematu leczenia,</b></li> <li>• <b>średniej dawki stosowanej w praktyce,</b></li> <li>• <b>średniej długości stosowania u pacjenta z NDRP w 3+ linii leczenia (jeżeli nie stosowany przewlekłe, do niepowodzenia terapii) i</b></li> <li>• <b>odsetka pacjentów, u których jest stosowany dany schemat leczenia w praktyce klinicznej (wśród wszystkich w 3+ linii leczenia)</b></li> </ul> <p><b>Proszę o pominięcie terapii eksperymentalnych i terapii stosowanych wyłącznie w badaniach klinicznych (tj. terapii wdrażanych protokołem badań)</b></p>	-	<p>U chorych, którzy otrzymali IKT EGFR 1. lub 2. generacji w 1. linii leczenia oraz ozymertynib w 2. linii leczenia najczęściej stosujemy chemioterapię z udziałem cisplatyny w dawce 75 mg na m2 lub karboplatynę w zależności od wagi, płci i wieku oraz czynności nerek w połączeniu z pemetreksedem 500 w dawce mg/m2 (około 75% takich chorych). Najczęściej stosujemy 4 cykle leczenia.</p> <p>U chorych, którzy otrzymali IKT EGFR 1. lub 2. generacji w 1. linii leczenia i nie została oceniona mutacja T790M (nieznany status tej mutacji) w 2. linii leczenia najczęściej zostanie zastosowania chemioterapii z udziałem cisplatyny lub karboplatyny w połączeniu z pemetreksedem, a w 3. linii leczenia monoterapię docetakselem w dawce 75 mg/m2 (około 50% takich chorych). Najczęściej stosujemy 4 cykle leczenia.</p> <p>U chorych, którzy otrzymali chemioterapię 1. linii, a następnie erlotynib lub gefitynib w 2. linii leczenia najczęściej w 3. linii stosujemy monoterapię docetakselem (pemetreksed został zastosowany 1 w 1. linii). Z tej grupy chorych 50% może otrzymać takie leczenie. Najczęściej stosujemy 4 cykle leczenia.</p>	<p>Docetaksel 75 mg co 3 tyg od 2 do 6 kursów Pemetreksed 500 mg/m2 co 3 tyg od 2 do 6 kursów (jeśli nie otrzymywali wcześniej pemetreksedu) Winorelbina 60 mg p.o./m2 1,8,15 co 4 tyg. (2-6 kursów) Gemcytabina 1000 mg/m2 co 21 dni 2-6 kursów</p>	<p>Zależy od leczenia wcześniejszego. Jeżeli w 1 L był zastosowany EGFR TKI -&gt; platyna + winorelbina/gemcytabina Gorszy stan sprawności -&gt; monoterapia winorelbina/gemcytabina</p> <p>1 L CTH -&gt; TKI -&gt; zależy od czasu jaki minął od CTH- opartej na platynie to (pemetreksed / gemcytabina)</p>	<p>CTH 1 L -&gt; TKI 2 L -&gt; podejście indywidualne Najczęściej monoterapia CTH lekiem, który nie był wykorzystywany we wcześniejszych liniach leczenia – może to być winorelbina, taksan. Zwykle CTH w 3 L jest stosowana krótko (średnio 4 kursy leczenia)</p> <p>TKI 1 L -&gt; CTH 2 L -&gt; podobnie (schemat dwulekowy klasyczny jak w pierwszej linii) – taksan / winorelbina / pemetreksed</p>	<p>EGFR-TKI w I linii -&gt; w 3 linii: - docetaksel w monoterapii (3 ekspertów), - inne taksany (1 ekspert) - winorelbina w monoterapii (3 ekspertów) - gemcytabina w monoterapii (2 ekspertów) - pemetreksed w monoterapii (1 ekspert)</p> <p>EGFR-TKI w II linii -&gt; w 3 linii: - pemetreksed w monoterapii (2 ekspertów) - gemcytabina w monoterapii (2 ekspertów) - docetaksel w monoterapii (2 ekspertów) - winorelbina w monoterapii (1 ekspert)</p>
----	--	---	--	--	---	---	--

Cześć II. Zagadnienia dotyczące efektów zdrowotnych III i kolejnych linii leczenia analizowanych pacjentów							
2a	<p><b>a. Czy w Pani/Pana opinii efekty leczenia (np. długość stosowania leku, odsetek odpowiedzi, czas do zgonu, czas do progresji) danego schematu chemioterapii są takie same niezależnie od linii leczenia?</b></p> <p><b>Jeżeli nie, proszę o podanie jak zmieniają się te efekty w zależności od linii leczenia (np. 10% niższy/wyższy w kolejnej/poprzedniej linii).</b></p>	-	<p>Każda kolejna linia chemioterapii odznacza się mniejszą efektywnością. W naszej Klinice odsetek odpowiedzi na chemioterapię dwulekową pierwszej linii wynosi około 35%, a czas życia chorych (niezależnie czy otrzymają chemioterapię 2 linii, czy nie) wynosi 8,5 miesiąca. Odsetek odpowiedzi na chemioterapię 2. linii stosowaną po progresji na chemioterapii 1. linii wynosi 10%, a czas życia nie przekracza pół roku.</p>	<p>Skuteczność leczenia zmniejsza się wraz z liczbą linii leczenia o kilkadziesiąt procent.</p>	<p>Nie są. Odpowiedź na CTH 30-40%. Odpowiedź na CTH 2 L spada do 10%. Chory przeleczony z toksycznością leczenia 1 L gorzej znosi 2 L. Jeżeli chory nie kwalifikuje się do dwulekowej CTH to odsetek odpowiedzi na monoterapię jest mniejszy.</p>	<p>Skuteczność CTH w kolejnych liniach leczenia jest niższa i to znacznie. ORR CTH od 2 L w górę co najwyżej 10% - to przekłada się na pozostałe parametry oceny skuteczności. Podobny czas leczenia w kolejnych liniach ale skuteczność mniejsza.</p>	<p>skuteczność zmniejsza się w kolejnej linii</p>
2b	<p><b>b. Czy w Pani/Pana opinii jakość życia pacjenta stosującego ozymertynib jest wyższa od jakości życia pacjenta poddanego chemioterapii?</b></p>	-	<p>Tak. Znacząco poprawia się jakość życia z powodu remisji choroby, ustąpienia objawów i mniejszych skutków ubocznych w porównaniu do chemioterapii.</p>	<p>Może być trochę lepsza albo podobna.</p>	<p>Tak.</p>	<p>Jest wyższa, podobnie jak w przypadku leczenia ozymertynibem w kolejnych liniach.</p>	<p>lepsza: 3 ekspertów lepsza lub podobna: 1 ekspert</p>

2c	<b>c. Czy w Pani/Pana opinii jakość życia przy zastosowaniu ozymertynibu w 3 lub kolejnych liniach może być porównywalna do jakości życia pacjenta stosującego ozymertynib w 2 linii leczenia?</b>	-	Tak. Należy jednak pamiętać, że chory otrzymujący ozymertynib w 3. linii leczenia będzie w gorszym stanie sprawności i z gorszą funkcją ważnych narządów z uwagi na to, że otrzymał wcześniej chemioterapię. Utrzymująca się toksyczność chemioterapii może obniżyć jakość życia chorego stosującego ozymertynib.	Tak, może być podobna.	To zależy jakie były stosowane wcześniejsze terapie. Jeśli jakość życia chorego była zła to nie poprawi się. Ozymertynib jest dobrze tolerowany.	Tak, może być porównywalna.	podobna (3 ekspertów) lub gorsza (1 ekspert)
2d	<b>d. Czy w Pani/Pana opinii jakość życia przy zastosowaniu danego schematu chemioterapii w 3 lub kolejnych liniach może być porównywalna do jakości życia pacjenta stosującego ten sam schemat chemioterapii w 2 linii leczenia?</b>	-	Nie z uwagi na stale postępujący rozwój choroby nowotworowej, obniżenie sprawności chorego i kumulację toksyczności.	Tak, może być podobna.	Nie może być porównywalna (to 3 L chemioterapii), znikomy odsetek chorych którzy przeżywają takie leczenie.		
<b>Cześć III. Zagadnienia dotyczące opieki nad pacjentami z analizowanej populacji generującej koszty dla NFZ i/lub samych pacjentów</b>							

3a	<p>a. Czy wśród pacjentów z NDRP i mutacją w genie <i>EGFR</i> po co najmniej 2 liniach leczenia przeprowadzana jest radioterapia? Jeżeli tak, proszę wskazać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• świadczenia związane z radioterapią u ww. pacjentów (kod produktu lub nazwa; odsetek produktów w przypadku wskazania kilku możliwości),</li> <li>• odsetek wykorzystania danego świadczenia medycznego,</li> <li>• liczbę rozliczeń danego świadczenia w cyklu oraz</li> <li>• okres jego stosowania (średnią liczbę cykli radioterapii), <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatkowe leki stosowane w trakcie radioterapii (nazwy leku, dzienne dawki, okresy stosowania, odsetek pacjentów wśród poddawanych radioterapii, u których stosowane są wskazane leki)</li> </ul> </li> </ul> <p>Proszę o odpowiedź na pytanie w zależności od stosowanego schematu 3+ linii (ozymertynib w przypadku jego</p>	Ozymertynib w 3+ linii leczenia	Tylko radioterapia paliatywna (np. przerzutów zagrażających życiu do CUN lub zmian obturujących oskrzele)	<p>Tak, może być stosowana radioterapia, z reguły paliatywna, najczęściej na zmiany w klatce piersiowej, zmiany przerzutowe w OUN i kościach.</p> <p>Odsetek pacjentów: zmiany przerzutowe w OUN – połowa pacjentów i z reguły większość chorych ma napromienianie;</p> <p>Przerzuty do kości: 30-40% i część tych chorych też będzie wymagała napromieniania (z reguły 1 dawka)</p> <p>Dotyczy to ogólnie chorych z NDRP i <i>EGFR</i> a nie 3 linii.</p> <p>Ogółem ogólnie 30% w 3 lub kolejnych liniach.</p> <p>Dodatkowe leki: sterydy.</p>	Tak, przeprowadzenie radioterapii nie zależy od tego w której linii jest leczony chory tylko od wskazań do radioterapii.	<p>Radioterapia jest elementem leczenia wspomagającego w przypadku objawów choroby dających się kontrolować przy użyciu paliatywnej radioterapii. Radioterapia – mniejszy odsetek z racji wyższej skuteczności leczenia niż CTH w 3+ L – 10%. Jednorazowa interwencja – pojedyncza dawka napromieniania bądź krótkich serii, max 5 dniowych, napromieniania.</p> <p>Dodatkowe leki – sterydy, l. przeciwwymiotne (nie są stosowane zawsze)</p>	tak, radioterapia paliatywna



	refundacji vs aktualne postępowanie).	Aktualne postępowanie w 3+ linii leczenia	Tylko radioterapia paliatywna (np. przerzutów zagrażających życiu do CUN lub zmian obturujących oskrzele)		Tak, przeprowadzenie radioterapii nie zależy od tego w której linii jest leczony chory tylko od wskazań do radioterapii.  Jeżeli chory ma przerzuty, duszność - to jest napromieniany. Po zakończonym leczeniu – 30-40%.	Radioterapia jest elementem leczenia wspomagającego w przypadku objawów choroby dających się kontrolować przy użyciu paliatywnej radioterapii. Radioterapia u ok. 20% chorych Jednorazowa interwencja – pojedyncza dawka napromieniania bądź krótkich serii, max 5 dniowych, napromieniania.  Dodatkowe leki – sterydy, l. przeciwwymiotne (nie są stosowane zawsze)	
3b	<p><b>b. Proszę o wskazanie leków (inne niż ozymertynib, chemioterapia czy leki biologiczne), jakie pacjent przyjmuje. Proszę o wskazanie: substancji czynnych, dawkowania (dawki, częstotliwości podawania), odsetka pacjentów, u których są one stosowane, długości terapii (np. liczby cykli) z wykorzystaniem każdego leku</b></p> <p><b>Proszę o odpowiedź na pytanie w zależności od stosowanego schematu 3+ linii (ozymertynib w przypadku jego</b></p>	Ozymertynib w 3+ linii leczenia	<p>Każdy pacjent jest indywidualnie leczony i wymaga np. leków stymulujących wytwarzanie granulocytów (np. neupogen), przetoczeń KKCz czy KKP, leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych itp. Poza tym ma liczne wizyty w AOS, dodatkowe tomografie komputerowe, rezonanse, PET, bronchoskopie, upusty płynu z płucnej itp. Podobna jest sytuacja z rozliczeniem chorych w ramach JPG. Teoretycznie każdy chorych na raka płuca może być rozliczany jako JPG D.28 (choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej). Tak można</p>	<p>Głównie: leki przeciwbólowe (40-60%) Sterydy (25% - nie tylko ze względu na przerzuty do OUN) Bisfosfoniary (30%) Podobne odsetki w obu grupach.</p>	<p>Inne cytostatyki, próba umieszczenia pacjenta w badaniu klinicznym. Przy zastosowaniu ozymertynibu w 3 linii leczenia konieczność zastosowania dodatkowego leczenia będzie mniejsza niż przy zastosowaniu CTH w 3 linii.</p>	<p>W kolejnych liniach leczenia konieczność leczenia wspomagającego może być mniejsza niż w kolejnych liniach (wyselekcjonowana grupa chorych).</p> <p>Konieczność zastosowania leków p-wymiotnych, sterydów, cz. wzrostu (interwencyjnie).</p> <p>Wizyty AOS – tak, konieczność podawania leków wspomagających: bisfosfoniary, cz. wzrostu też wymagają przyjęcia do poradni specjalistycznej. Leczenie powikłań po CTH – hospitalizacje i leczenie powikłań.</p>	<p>1) leki związane ze zdarzeniami niepożądanymi, zmianą sposobu leczenia lub obecnością symptomów lub konsekwencji choroby (ból, przerzuty do OUN, kości) 2) porady AOS, hospitalizacje (JGP D28) związane z ww. Zdarzeniami</p>

	<b>refundacji vs aktualne postępowanie)</b>	<b>Aktualne postępowanie w 3+ linii leczenia</b>	rozliczyć chorego, który ma powikłania czy zakończył leczenie albo ma zlecone dodatkowe badania (ale chemioterapia rozliczana jest odrębnie, oczywiście programy lekowe również). JPG można rozliczyć nie częściej niż co 14 dni (czyli jeśli pacjent ma powikłania częściej, to już kolejna wizyta nie będzie JPG). Jeśli chory leży do 3 dni, to szpital otrzymuje 2245 zł, jeśli od 3 do 24 dni - 4482 zł. Jeśli ma kosztochłonne badania, np. PET, to rozliczenie JPG nie wystarczy na pokrycie kosztów.				
3c	<b>c. Czy wśród tych pacjentów rozliczane są inne świadczenia (np. świadczenia diagnostyczne rozliczane odrębnie z NFZ, hospitalizacje w ramach JGP, wizyty AOS)? Jeżeli tak, proszę o wskazanie jakie (nazwa/kod świadczenia i odsetek pacjentów).</b>	<b>Ozymertynib w 3+ linii leczenia</b>		Przetoczenia KKCz (do 10-15%) hospitalizacja powodu powikłań po CTH (gorączka neutropeniczna) – poniżej 10% zabiegi punkcji opłucnej w przypadku obecności płynu w opłucnej – poniżej 10% zabiegi radioterapii paliatywnej – 30%.  Odsetki podobne w obu grupach.			
		<b>Aktualne postępowanie w 3+ linii leczenia</b>					



<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólnej jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.2. Etiologia i patogeneza</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.3.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3, rozdz. 2.4, rozdz. 2.5.3.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	

<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i rozdz. 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.

<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <b>analizę rynku sprzedaży leków,</b></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• <b>rejstry?</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



*Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?*

Nie dotyczy