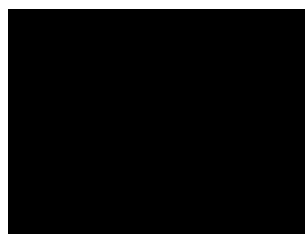




**TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM
PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z
NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM
ZAAWANSOWANIA IB-III Z POTWIERDZONĄ
MUTACJĄ W GENIE *EGFR***

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, sierpień 2021 – marzec 2022

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	5
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	15
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA PŁUCA	17
2.3. CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA	20
2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA	21
2.4.1. OBJAWY NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA	21
2.4.2. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE RAKA PŁUCA	22
2.4.3. OCENA ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA	28
2.5. ROKOWANIE W RAKU PŁUCA	32
2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA	34
2.6.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA W POLSCE	34
2.6.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA NA ŚWIECIE	37
2.7. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA PŁUCA	38
2.8. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA	41
2.9. METODY LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA	44
2.9.1. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W STOPNIU ZAAWANSOWANIA I-II ORAZ IIIA (CHORZY POTENCJALNIE OPERACYJNI)	45
2.9.2. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH PO TERAPII	48
2.9.3. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA	48
2.10. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	55
2.11. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA	65
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	66
3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA OZYMERTYNIBU	66
3.2. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA ORAZ BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA OZYMERTYNIBU W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM	67
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	71
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	71
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	74
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM U CHORYCH Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ W GENIE <i>EGFR</i> PO DOSZCZĘTNYM LECZENIU OPERACYJNYM	76
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	76
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECIE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	77
7. BIBLIOGRAFIA	80

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW.....	82
9. ANEKS.....	84
9.1. TABELE DODATKOWE.....	84
9.2. LECZENIE ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA.....	86
9.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	91
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”.....	95

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADC	ang. <i>Adenocarcinoma</i> ; Gruzołakorak
ALK	ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> ; Kinaza anaplastycznego chłoniaka
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CTH	Chemioterapia
DALY	ang. <i>Disability adjusted life-years</i> ; Lata życia skorygowanych niesprawnością
DFS	ang. <i>Disease-free survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor gene</i> ; Gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EGFR-TKI	ang. <i>Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
FCR	ang. <i>Fear of Cancer Recurrence</i> ; Lęk przed nawrotem nowotworu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
Gy	Grej; jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI
HR	ang. Hazard ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HR-QoL	ang. Health-related Quality of Life; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IHC	Immunohistochemia
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NOS	ang. <i>Not otherwise specified</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuc bez ustalonego podtypu
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PD-1	ang. <i>Programmed death receptor-1</i> ; Receptor zaprogramowanej śmierci-1
PD-L1	ang. <i>Programmed death receptor-1 ligand</i> ; Ligand receptora zaprogramowanej śmierci-1
PET	ang. <i>Positron emission tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna
PET-TK	ang. <i>Positron emission tomography - computed tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografią komputerową
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QL-L13	ang. <i>Life Lung-specific Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny objawów lub problemów w zakresie funkcjonowania układu oddechowego
QLQ-C30	ang. <i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia pod względem funkcjonowania fizycznego, społecznego, emocjonalnego, poznawczego, pełnienia ról społecznych.
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
RR	ang. <i>Response rate</i> ; Odpowiedź na leczenie
RTG	Badanie rentgenograficzne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
SCC	ang. <i>Squamous cell carcinoma</i> ; Rak płaskonabłonkowy
SD	ang. <i>Stable disease</i> ; Stabilna choroba (stabilizacja choroby)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
T790M	Mutacja w genie <i>EGFR</i> , warunkująca oporność na EGFR-TKI starszej generacji
Technologia (interwencja) wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TNM	ang. <i>Tumor, nodus, metastases</i> ; Klasyfikacja do oceny stopnia zaawansowania nowotworu z uwzględnieniem paramentów związanych z guzem, zajęciem węzłów chłonnych i obecnością przerzutów
TK	Tomografia komputerowa
TKI	ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej
WBRT	ang. <i>Whole-brain radiation therapy</i> ; Napromieniowanie całego mózgu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
ZUS	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 leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR), przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę Programu lekowego [1].

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego Programu lekowego realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [1].

SCHEMAT PICO

Schemat **PICO** określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR* (delecja w egzonie 19. lub substytucja w egzonie 21), po doszczętnej resekcji chirurgicznej,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w monoterapii, w ramach leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL),

(C) komparator, który stanowi: placebo/ obserwacja,

(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 niedrobnokomórkowego raka płuca wyróżnia się raka płaskonabłonkowego, gruczołowego, wielkokomórkowego oraz raka bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*) [4], [5].

W komórkach raka płuca występują liczne zaburzenia molekularne. **Istotny element w patogenezie raka płuca stanowią mutacje genu *EGFR* kodującego receptor nabłonkowego czynnika wzrostu** (ang. *epidermal growth factor receptor*) składający się z grupy białek błonowych, mających wewnętrzną aktywność enzymu kinazy tyrozynowej. Mutacje aktywujące genu *EGFR*, głównie delecja egzonu 19. i substytucja w egzonie 21. (L858R) identyfikowane są u 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej z nowotworem złośliwym płuc [4], [8], [30]. Ponadto, jednocześnie z mutacjami L858R lub delecją egzonu 19., w egzonie 20. genu *EGFR* mogą pojawić się mutacje warunkujące oporność na leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR starszej generacji, np. mutacja T790M [8], [16]. Retrospektywna analiza przeprowadzona w grupie 2 450 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała, że częstość występowania aktywujących mutacji EGFR w populacji polskiej wynosi 9% [16].

Mutacje w genie *EGFR* występują częściej w niedrobnokomórkowym raku płuca o typie gruczołowym, u płci żeńskiej oraz u osób niepalących [30], [32].

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. W przybliżeniu 70% chorych z

niedrobnokomórkowym rakiem płuca zostaje zdiagnozowanych w momencie, gdy nowotwór jest już w stadium zaawansowania niekwalifikującym się do resekcji chirurgicznej [3], [9], [13].

W Polsce, rak płuca jest drugim nowotworem złośliwym co do częstości występowania u mężczyzn i kobiet. Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2018 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), stanowiły 16,1% i 9,3% przypadków nowotworów złośliwych zdiagnozowanych odpowiednio u mężczyzn i kobiet, a **surowy współczynnik zachorowalności wynosił 72,24 na 100 000 mężczyzn i 39,34 na 100 000 kobiet** [15]. Według danych z bazy GLOBOCAN, w 2020 rak płuca był już najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn [31]. Mimo, że rak płuca jest blisko 2-krotnie częściej diagnozowany u mężczyzn niż u kobiet, w latach 2000-2018 odnotowano nieznaczne obniżenie liczby zachorowań u mężczyzn, ale niekorzystnym zjawiskiem jest znaczne zwiększenie zachorowalności na nowotwory oskrzela i płuca u kobiet [15].

Rak płuca stanowi jedno z największych zagrożeń populacyjnych, co wynika przede wszystkim z rozpoznawania w większości stadium zaawansowanego oraz agresywnego przebiegu naturalnego z częstym występowaniem przerzutów i oporności na leczenie. Ze względu na wysoką liczbę diagnozowanych co roku przypadków, rak płuc stanowi istotne obciążenie społeczne i ekonomiczne. **Nowotwór ten stanowi w Polsce większe obciążenie ekonomiczne (obliczone, jako suma kosztów bezpośrednich opieki zdrowotnej i kosztów pośrednich, takich jak utrata produktywności) niż rak piersi, jelita grubego i prostaty i powoduje największą utratę lat życia skorygowanych niepełnosprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych oraz generuje największe po raku piersi koszty związane z niezdolnością do pracy [27], [28].**

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I i II oraz u wybranych chorych w stopniu III leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja guza pierwotnego. 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 ogólnej. W ramach chemioterapii adjuwantowej stosuje się 3-4 cykle schematu zawierającego cisplatynę (najczęściej w skojarzeniu z winorelbina).

Światowe i polskie wytyczne praktyki klinicznej pozostają zgodne z zakresem zasadności:

- zastosowania adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie, najczęściej w skojarzeniu z winorelbina u chorych z nowotworem w stopniu zaawansowania II i III [33], [39], [40], [41], [43], [44], [45], [47],
- rozważenia adjuwantowej chemioterapii u chorych po resekcji w stadium IB przy wielkości guza >4 cm [39], [40], [41], [43], [45].

Mimo, że resekcja nowotworu wraz z pooperacyjną chemioterapią jest stosowana z intencją wyleczenia, wystąpienie nawrotu choroby u pacjentów z nowotworem we wczesnym stadium zaawansowania jest relatywnie częste, niezależnie od zastosowania pooperacyjnej chemioterapii. Wskaźniki 5-letnich nawrotów różnią się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, począwszy od 45% w stadium IB do 62% oraz 76%, odpowiednio u chorych z nowotworem w stadium II oraz III. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby po zabiegu resekcji i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej wynosi tylko 48 miesięcy. Ponadto, oszacowano, że przebiegu choroby u około 41% pacjentów wystąpią przerzuty do mózgu, które pogarszają rokowania i przeżywalność [36], [37].

W Polsce, **odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji mięszu płucnego wynosi ogólnie około 40%, w tym odsetek przeżyć 5-letnich chorych w nowotworem w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno: 60-80%, 40-50% i 15-25%.** U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi około 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości [7], [16]. Rokowania pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego są dużo gorsze, a szansa 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 3% [7], [28].

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Dodatkowo, chorzy po leczeniu nowotworu we wczesnym stadium zaawansowania bardzo często odczuwają tzw. lęk przed nawrotem (ang. *Fear of Cancer Recurrence*; FCR), który pogarsza jakość życia, a także utrudnia codzienne funkcjonowanie i powrót do pełnienia ról społecznych [50].

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.

Aktualnie obowiązujące w Polsce programy lekowe nie uwzględniają leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium zaawansowania, kiedy to możliwe jest uzyskanie istotnego wydłużenia przeżycia bez choroby, a nawet całkowite wyleczenie.

U pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca istnieje zatem silna potrzeba wdrożenia do praktyki klinicznej metody leczenia, która istotnie wydłuży czas przeżycia wolny od choroby, a w niektórych przypadkach pozwoli nawet na całkowite wyleczenie i tym samym wyeliminowanie konieczności wprowadzenia kolejnych linii leczenia.

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®; tabletki powlekane) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu - *EGFR* [2].

Ozymertynib jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *Tyrosine Kinase Inhibitor*; TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (*EGFRm*) lub mutacją T790M warunkującą oporność na TKI starszej generacji.

We wnioskowanym wskazaniu, ozymertynib został zarejestrowany przez *European Medicines Agency* (EMA) do stosowania w Unii Europejskiej w dniu 28 kwietnia 2021 roku. W Stanach Zjednoczonych, wskazania do stosowania ozymertynibu zostały rozszerzone o leczenie adjuwantowe przez agencję *Food and Drug Administration* (FDA) w dniu 18 grudnia 2020 roku.

Rejestracji produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po radykalnej resekcji guza w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR* dokonano na podstawie bezprecedensowych wyników badania klinicznego o akronimie ADAURA [46], [48].

W najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [43] oraz *National Cancer Institute* (NCI) [47] opublikowanych w 2021 roku podkreślono, że chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa z mutacją w genie *EGFR* i po całkowitej resekcji guza poddani leczeniu uzupełniającemu za pomocą ozymertynibu odnoszą korzyści kliniczne w postaci istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby. W związku z powyższym, stosowanie ozymertynibu jest rekomendowane w analizowanej populacji pacjentów.

Ponieważ europejskie wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [39], opublikowane zostały przed rejestracją ozymertynibu do stosowania w leczeniu adjuwantowym chorych na raka płuca, preparat ten nie został uwzględniony w ww. wytycznych. **Należy jednak podkreślić, że jeszcze przed finalizacją europejskiej rejestracji ozymertynibu, preparat ten uzyskał najwyższą możliwą ocenę, tj. wynik „A” w kategorii terapii onkologicznych prowadzących do wyleczenia, według algorytmu ESMO-MCBS (ang. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*). Oznacza to, że stosowanie ozymertynibu wiąże się z wysokim poziomem korzyści klinicznych jako terapii, której celem jest wyleczenie nowotworu [62].**

W sytuacji kiedy od ponad 15 lat nie dokonano postępu w podejściu do adjuwantowego leczenia raka płuca, wyniki raportowane w badaniu ADAURA należy uznać za przełomowe. Zastosowanie ozymertynibu zmniejszyło ryzyko nawrotu raka płuca lub zgonu pacjentów o 80%, podczas gdy podanie klasycznej chemioterapii obniża to ryzyko zaledwie o 5%.

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Mediana czasu przeżycia bez choroby nie została osiągnięta w grupie badanej otrzymującej ozymertynib, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 28 miesięcy, przy czym przewidywany czas przeżycia wolny od choroby w wyniku terapii ozymertynibem wynosi ponad 6 lat. Korzyści kliniczne adjuwantowej terapii z wykorzystaniem ozymertynibu obserwowano konsekwentnie we wszystkich określonych *a priori*, analizowanych podgrupach pacjentów, bez względu na stadium zaawansowania klinicznego nowotworu, wcześniejszego stosowania chemioterapii, jak i w podgrupach wyodrębnionych ze względu na grupę etniczną, wiek, płeć i rodzaj mutacji w genie *EGFR* (Ex19Del lub L858R).

Mimo, że większość pacjentów poddana adjuwantowemu leczeniu ozymertynibem nie doświadczyła nawrotu choroby, u tych chorych, u których wystąpił nawrót był on ograniczony miejscowo lub regionalnie, co nadal stwarza możliwość zastosowania skutecznego leczenia operacyjnego i wiąże się ze zdecydowanie lepszym rokowaniem niż w przypadku przerzutów odległych, w tym do ośrodkowego układu nerwowego. **Co więcej, zastosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym wiązało się z redukcją ryzyka progresji w obrębie OUN lub zgonu o 82%, co stanowi ważny czynnik predykcyjny w kontekście przewidywanej długości życia chorego.**

Leczenie ozymertynibem było dobrze tolerowane, a jego profil bezpieczeństwa był spójny z obserwacjami we wcześniejszych badaniach oceniających efekty kliniczne preparatu u chorych z zaawansowanym i uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, jak i w badaniach post-marketingowych.

W przypadku zastosowania ozymertynibu w leczeniu adjuwantowym stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny, a unikalne wyniki terapii zdają się odpowiadać na niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie leczenia operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *EGFR*. Dotychczas brak było zarejestrowanych terapii ukierunkowanych molekularnie, wskazanych w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie *EGFR*, a ozymertynib stanowi pierwszy zarejestrowany preparat tego rodzaju w analizowanym wskazaniu.

Określono, że **najbardziej odpowiednią interwencją alternatywną (komparatorem) do porównania z produktem leczniczym Tagrisso® (ozymertynib) stosowanym we wnioskowanym wskazaniu w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej będzie placebo/ obserwacja.**

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, gefitynibem lub dakomitynibem (stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją T790M w genie *EGFR* [22].

Aktualnie (marzec 2022 r.) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie wydała żadnych opinii ani rekomendacji odnośnie stosowania i finansowania ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu [52].

Spośród światowych agencji oceny technologii medycznych, na zasadność stosowania i finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III po doszczętnej resekcji guza z mutacjami w genie *EGFR* (delecja w egzonie 19 lub substytucja w egzonie 21) wskazały: kanadyjska CADTH [65], brytyjska NICE [66], szkocka SMC [67] oraz francuska HAS [68].

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 leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR).

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®) stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* tj. delecją w egzonie 19. lub substytucją w egzonie 21 (L858R), po radykalnej resekcji chirurgicznej guza [1].

Populacja analizowana w niniejszym wniosku jest zasadniczo zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Tagrisso (ChPL) [2].

Preparat Tagrisso® zarejestrowany został do stosowania u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-III A [2], podczas gdy wnioskowana populacja chorych kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego programu lekowego obejmuje pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IB-III.

Po rozpoczęciu badania ADAURA nastąpiła zmiana klasyfikacji służącej do oceny stopnia zaawansowania nowotworu według *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), tj. do badania ADAURA kwalifikowano chorych z nowotworem w stadium zaawansowania IB, II, IIIA, zgodnie z kryteriami 7. edycji, podczas gdy aktualnie obowiązuje już 8. edycja klasyfikacji zaawansowania raka płuca [63]. Część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. W związku z powyższym, w świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należałoby przyjąć, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem stadium IIIA i IIIB, co znalazło swoje odzwierciedlenie w propozycji programu lekowego (rozwińcie w rozdz. 2.4.3.).

Produkt leczniczy Tagrisso® zarejestrowany został do stosowania u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 (Ex19del) lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w *EGFR*, co pozostaje zgodne z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. W badaniu ADAURA uczestniczyli pacjenci z NDRP oraz centralnie potwierdzoną jedną z 2 powszechnych mutacji *EGFR*, o których wiadomo, że są związane z wrażliwością na EGFR-TKI (Ex19del, L858R), występującą samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami EGFR, w tym T790M. Co istotne, w grupie badanej ww. mutacje potwierdzono łącznie u 99,7% pacjentów, a w grupie kontrolnej u wszystkich zrandomizowanych chorych (100%). Stąd też wnioskowana populacja w proponowanym programie lekowym pozostaje tożsama z populacją, w której oceniano efekty kliniczne ozymertynibu przedstawione w przedłożonej Analizie klinicznej i oparte na wynikach badania ADAURA.

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego Programu lekowego realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [1].

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>1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z zastosowaniem ozymertynibu</p> <ol style="list-style-type: none">1.1. Patomorfologiczne rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;1.2. Obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor - EGFR) – delecja w egzonie 19. lub substytucja w egzonie 21. – potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;1.3. Zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku;1.4. Chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej;1.5.1.6. Wiek powyżej 18. roku życia;1.7. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;1.8. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wywiad polimorficznego częstoskurczu komorowego oraz inne przeciwwskazanie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;1.9. Czynność układu krwiotwórczego, nerek, wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;1.10. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;1.11. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów). <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> <p>Do programu włącza się pacjentów leczonych ozymertynibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), o ile nie zachodzą przeciwwskazania do kontynuowania terapii.</p>
Określenie czasu leczenia w programie
<p>2. Określenie czasu leczenia ozymertynibem w programie</p> <ol style="list-style-type: none">2.1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3. oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.<ol style="list-style-type: none">2.1.1. Stosowanie ozymertynibu jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w sekcji 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.2.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):<ol style="list-style-type: none">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 wykonanie minimum:<ol style="list-style-type: none">a) badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.
Kryteria wyłączenia z programu
<p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none">3.1. Wystąpienie nawrotu choroby potwierdzonej w badaniu obrazowym.3.2. 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);

Kryteria włączenia

- 3.3. Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;
- 3.4. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 3.5. Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).

Schemat dawkowania leków w programie

1. Dawkowanie leku w programie

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

1.2. Zaleca się rozpoczęcie leczenia:

- a) do 10 tygodni po zakończonym leczeniu chirurgicznym w przypadku pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej
 - b) do 26 tygodni po zakończonym leczeniu chirurgicznym w przypadku pacjentów leczonych wcześniejszą chemioterapią uzupełniającą
2. Całkowity czas aktywnej terapii uzupełniającej trwa maksymalnie 36 miesięcy.

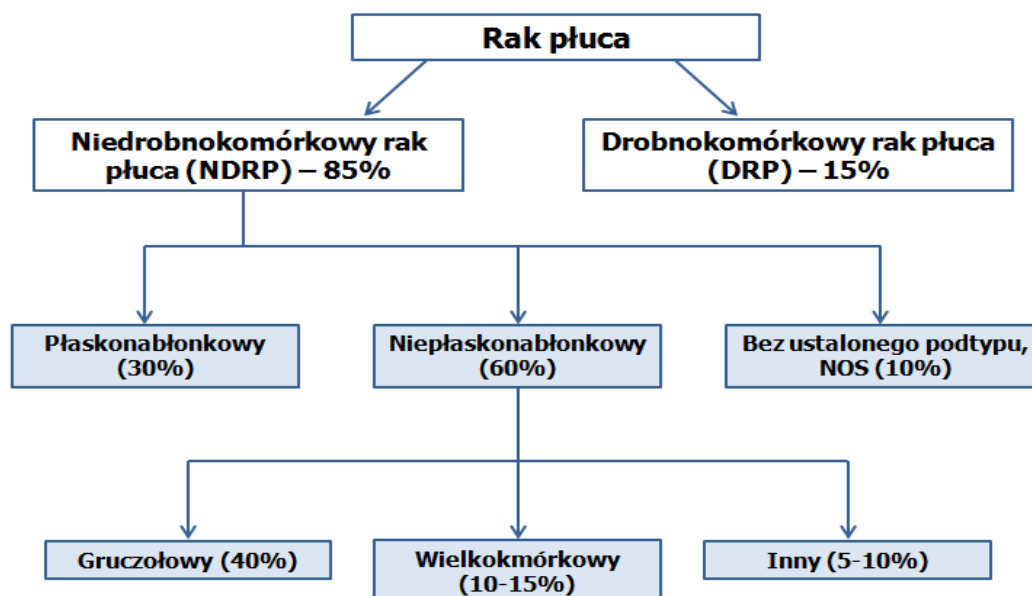
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*); RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); USG – ultrasonografia; TK - tomografia komputerowa; CTC-AE – kryteria klasyfikacji działań/zdarzeń niepożądanych (ang. *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:

- 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, tj. szybkim wzrostem oraz wczesnym rozsiewem do węzłów chłonnych i odległych narządów; zachorowalność wykazuje silny związek z paleniem tytoniu,
- niedrobnokomórkowy rak 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; jego rozwój jest silnie związany z paleniem tytoniu i poprzedzony jest stanami przednowotworowymi, między innymi dysplazją nabłonka oddechowego,
 - raka niepłaskonabłonkowego, stanowiącego około 60% przypadków, w obrębie którego wymienia się:
 - raka gruczolowego, który najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, w obwodowych częściach płuc; w mniejszym stopniu związany jest z paleniem tytoniu niż rak płaskonabłonkowy; stosunkowo często występuje u kobiet,
 - raka wielkomórkowego, który lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, czasem w obwodowych częściach płuc; przebieg kliniczny jest podobny do gruczolaka,
 - inne raki,

- o raka płuca bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*) (Rysunek 1) [4], [5].



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

Szczegółową klasyfikację histopatologiczną NDRP według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2015 roku [5] zaprezentowano w Aneksie.

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

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

- 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 I PATOGENEZA 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) lub 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
KRAS	Mutacja	15-25%
EGFR1	Amplifikacja	20%
EGFR	Mutacja	10-15%
ALK	Rearanżacja	3-7%
HER2	Mutacja	2-4%
NRAS	Mutacja	1%

Do najczęstszych zmian genetycznych obserwowanych w raku płuca o typie gruczołowym należą zaburzenia ekspresji genu *EGFR* oraz *KRAS* w wyniku mutacji aktywujących. Mutacje typu delecji lub insercji w genie *EGFR* identyfikowane są u około 15% chorych z gruczolakorakiem płuca w Stanach Zjednoczonych (częstość ta wzrasta do 43% u osób nigdy niepalących tytoniu względem 11% u palaczy) oraz w Azji (do 60% u kobiet pochodzenia azjatyckiego). W przypadku mutacji w genie *KRAS*, pojawiają się one częściej u osób palących tytoń i związane są z gorszym rokowaniem. Do innych mutacji występujących w gruczolakoraku płuca w częstością od <1% do 4% należą m.in.: rearanżacje genu ALK, translokacje genu ROS1, mutacje HER2, BRAF oraz translokacje genu RET [30].

Mimo, że mutacje genomowe występują częściej u byłych lub aktywnych palaczy w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi tytoniu, w tej drugiej grupie częściej obserwuje się mutacje odpowiedzialne za niepohamowaną proliferację komórek nowotworowych (ang. *driver mutations*), w tym wspomniane wyżej mutacje *EGFR* oraz ALK-EML4. Mutacje w genie *EGFR* typu delecja w egzonie 19. i substytucja w egzonie 21. identyfikuje się u 40-60% chorych na raka płuca, którzy nigdy nie palili tytoniu. W przybliżeniu 2/3 pacjentów z rearanżacją ALK-EML4 nigdy nie paliło tytoniu. Mutacje HER2 również występują głównie u chorych niepalących [30].

Mutacje genu *EGFR*

Zaburzenia funkcji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*) są istotnym 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 około 9% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [16].

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

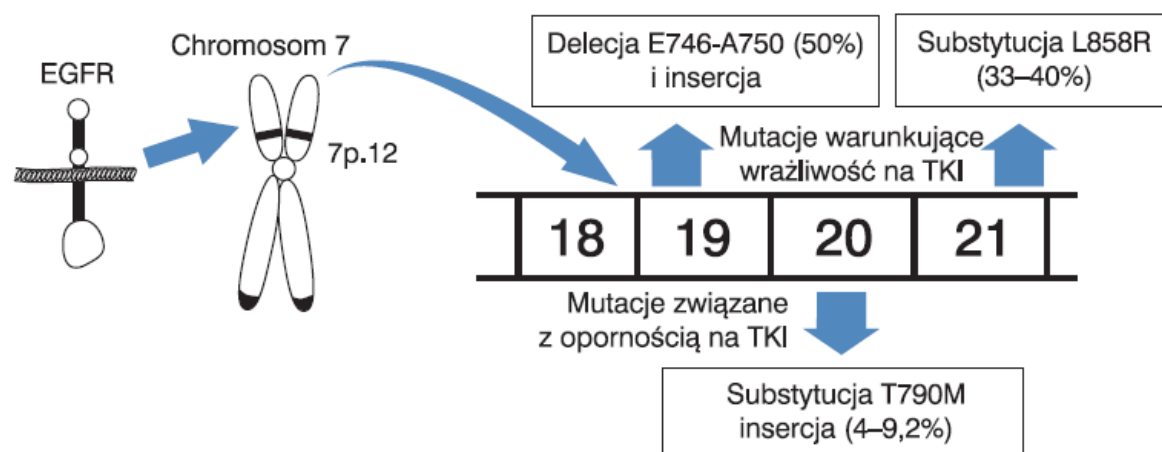
- części zewnątrz błonowej, odpowiedzialnej za wiązanie ligandu,
- części śródbłonowej,
- części wewnątrz błonowej, posiadającej aktywność kinazy tyrozynowej i stanowiącej składową szlaku sygnałowego prowadzącego do jądra komórkowego [8].

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

- delecje w egzonie 19. (delecja E746-A750) lub insercja w egzonie 19.,
- mutacje punktowe w egzonie 21. (najczęściej L858R) (Rysunek 2).

Delekcje w egzonie 19 oraz substytucja L858R w egzonie 21 stanowią około 90% wszystkich mutacji w genie *EGFR* [16].

Ponadto jednocześnie z mutacjami L858R lub delekcją egzonu 19., w egzonie 20. genu *EGFR* mogą pojawić się mutacje warunkujące oporność na leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) *EGFR* starszej generacji, np. T790M czy insercje [8], [16]. Zastosowanie terapii TKI *EGFR* trzeciej generacji (ozymertynib) oddziałuje natomiast na T790M i może pomóc w uzyskaniu spowolnienia lub zatrzymania rozwoju raka płuca u pacjenta z takim rozpoznaniem [80].



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.

Retrospektywna analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki rutynowych badań genetycznych w kierunku obecności mutacji w genie *EGFR* w grupie 2 450 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała, że częstość występowania aktywujących mutacji *EGFR* w populacji polskiej wynosi 9%, w tym mutacje typu delekcji w egzonie 19 zidentyfikowano u 5% badanych pacjentów, a substytucję w egzonie 21 (L858R) u 4%. Mutacje w genie *EGFR* występują istotnie częściej:

- u kobiet (13,9%) niż u mężczyzn (5,9%),
- u chorych z gruczolakorakiem płuca (10%) w porównaniu do rozpoznania innych typów histologicznych, np. raka wielkomórkowego (5,8%) lub bez ustalonego podtypu (NOS; 3,2%).

Częstość występowania mutacji *EGFR* jest natomiast zbliżona u chorych w wieku ≥ 63 lat (9,9%) oraz u pacjentów po 63. roku życia (8,1%) [16].

2.3. CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA

Na ryzyko zachorowania na raka płuca wpływają czynniki związane ze stylem życia, narażeniem zawodowym oraz środowiskowe. Ich oddziaływanie różni się w zależności od m.in. regionu geograficznego, płci, predyspozycji genetycznych, jak i synergistycznych interakcji [30].

Do podstawowych czynników ryzyka zachorowania na raka płuca należą:

- palenie tytoniu – czynnik o największym znaczeniu; szacuje się, że około 87% przypadków zachorowań na raka płuca jest związanych z paleniem papierosów. Podczas gdy sama nikotyna nie jest kancerogenna, około 55 innych substancji uwalnianych w czasie palenia wyrobów tytoniowych ma udowodnione działanie rakotwórcze, w tym aromatyczne węglowodory takie jak benzopiren i dibenzoantracen oraz nitrozoaminy. Względne ryzyko wystąpienia raka płuca u palaczy jest od 10 do 30 razy wyższe w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi. Ryzyko zachorowania na raka płuca rośnie wraz z czasem trwania nałogu i liczbą wypalanych dziennie papierosów. Osoby palące tytoń w postaci cygar lub fajki, ale także bierni palacze tytoniu, czyli osoby niepalące, ale narażone na dym tytoniowy również wykazują zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy płuca. Potwierdzono związek między tzw. biernym paleniem a rakiem płuca, a narażenie na dym papierosowy w środowisku zwiększa ryzyko rozwoju raka płuca o 20-30%,
- zawodowe narażenie na kancerogenne substancje chemiczne i pierwiastki promieniotwórcze – do najsilniejszych substancji kancerogennych zalicza się azbest, chrom, arsen (występujący również naturalnie w wodzie pitnej), krzemionkę, beryl, kadm, nikiel, formaldehyd lub chlorek winylu, a do pierwiastków promieniotwórczych – radon. Ekspozycja na azbest stanowi najlepiej opisaną zawodową przyczynę raka płuca,
- 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 – ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta wraz z wiekiem; 95–96% przypadków występuje u osób po 50. roku życia, a ponad połowa – po 65. 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. Wiek jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w niedrobnokomórkowym raku płuca i wiąże się z istotnie krótszą medianą czasu przeżycia całkowitego względem młodszych pacjentów,
- przewlekłe choroby układu oddechowego – przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest najczęstszym schorzeniem współistniejącym u chorych na raka płuca, występującym w 30-70% przypadków. W porównaniu z osobami bez raka płuca palącymi tytoń, w kohorcie pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem płuca raportowano 6-krotnie większą częstość POChP. Dodatnią korelację

z rozwojem raka płuca wykazano także w przypadku przewlekłego zapalenia oskrzeli, gruźlicy oraz zapalenia płuc,

- 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 [9], [17], [28], [30].

2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

2.4.1. 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. W przybliżeniu 70% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zostaje zdiagnozowanych w momencie, gdy nowotwór będzie w stadium zaawansowanym, niekwalifikującym się do resekcji chirurgicznej. Nowotwór złośliwy płuca daje ponadto wiele niecharakterystycznych objawów, wspólnych dla wielu chorób, co dodatkowo opóźnia właściwą diagnozę [3], [9], [13].

Chorzy z rakiem płuc najczęściej uskarżają się na przewlekły kaszel (80% pacjentów), nawracające stany zapalne (40%), krwioplucie (20–50%), 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], [9], [13].

Tabela 3. Objawy raka płuca [3], [13].

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

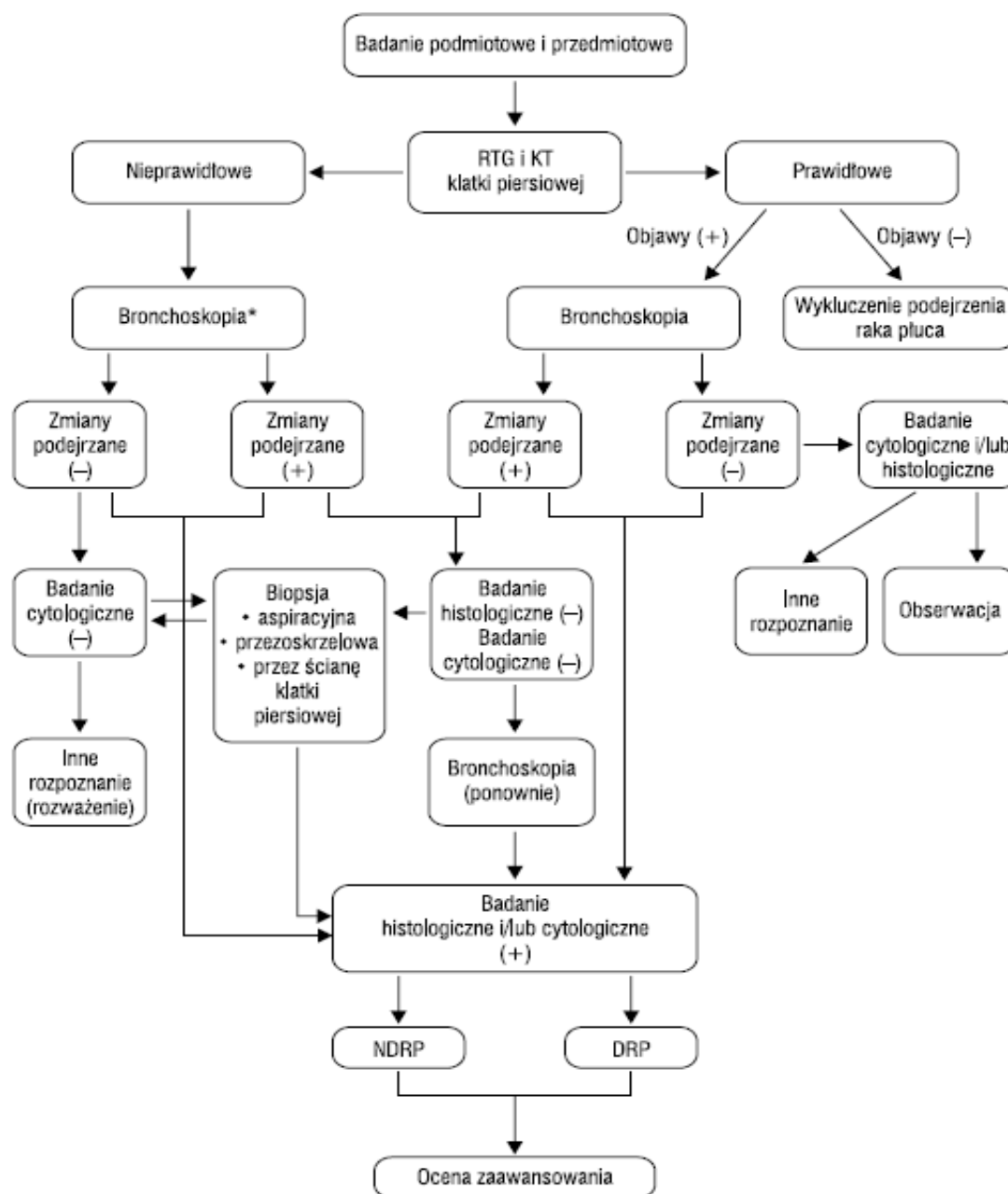
W przebiegu raka płuc dochodzi do przerzutów do narządów odległych; najczęściej do mózgu, kości, wątroby i nadnerczy, rzadziej stwierdza się przerzuty do nerek, tarczycy, trzustki, śledziony czy serca. Izolowane przerzuty występują zazwyczaj w mózgu, z kolei współwystępowanie przerzutów stwierdza się często w wątrobie i kościach czy w mózgu i nadnerczach. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego obecne są u 10% pacjentów w momencie diagnozy, natomiast kolejne 15-20% przerzutów powstaje w dalszym przebiegu choroby [3]. 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 [3]

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 [3].

2.4.2. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE RAKA PŁUCA

Kompleksowa diagnostyka raka płuc powinna obejmować:

- 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 (Rysunek 3) [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 zajęтым 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,
- bolesności uciskowej w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej,
- paranowotworowych,
- ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego,
- obniżenia masy ciała względem wartości należnej [3].

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.

Podejrzenie 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, m.in. szczytów płuca, przepony lub 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. Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty [3].

Badania endoskopowe

U osób z podejrzeniem raka płuca wskazane jest wykonanie badania bronchofiberoskopowego: jest ono niezbędne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego (w tym radykalnego); daje możliwość uzyskania materiału cytologicznego lub histologicznego do analizy; jest pomocne w ocenie zaawansowania raka. Wartość diagnostyczna bronchofiberoskopii jest istotnie mniejsza w diagnostyce zmian obwodowych. 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 wynosi 60–80%) [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 dehydrogenazy kwasu mlekowego),
- ogólnego badania moczu.

Inne badania laboratoryjne przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań [3].

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 (szczególne 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 egzonów 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 niedrobnokomórkowego raka płuca bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* należy przeprowadzić ocenę genów ALK i ROS1 w celu wykrycia rearanżacji, które występują u odpowiednio 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 immunohistochemiczną. 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; ang. *new generation sequencing*), która umożliwia jednoczasową ocenę stanu wielu genów i skraca czas wykonania badań molekularnych [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 lub gruźlicę [7].

2.4.3. OCENA ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

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

- stan guza pierwotnego (T; ang. *tumor*),
- stan regionalnych węzłów chłonnych (N; ang. *nodus*),
- brak lub obecność przerzutów odległych (M; ang. *metastases*) [3], [12].

W poniższej tabeli przedstawiono najnowszą klasyfikację TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca opracowaną przez *Union for International Cancer Control* (UICC) oraz *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Tabela 4. Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca (8. edycja, 2017 r.) [11], [63].

Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca	
T (<i>tumor</i>) - guz pierwotny	
Tx	Guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	Nie ma cech guza pierwotnego

Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca	
Tis	Rak przedinwazyjny (in situ)
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego ^a
T1(mi)	Gruczolakorak minimalnie inwazyjny ^b
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 1 cm ^a
T1b	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤ 2 cm ^a
T1c	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤ 3 cm ^a
T2	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
T2a	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 4 cm
T2b	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤ 5 cm
T3	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
T4	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
N (lymph nodes) - stan regionalnych węzłów chłonnych	
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	Przerzuty w przeciwnych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych Przerzuty w węzłach nadobojczykowych
M (metastases) - przerzuty odległe	
Mx	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu – ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia ^d
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) ^e
M1c	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 ≤ 3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤ 5 mm w jednym z ognisk; c) Guz T2 z tymi cechami jest klasyfikowany jako T2a, jeśli jego największy wymiar wynosi ≤ 4 cm lub jeśli nie można określić jego wielkości, a jako T2b – jeśli największy wymiar wynosi >4 cm, ale ≤ 5 cm; d) Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia 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 osierdzia, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu; e) Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

Na podstawie łącznej oceny cech T, N i M określa się stopień zaawansowania klinicznego nowotworu.

Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016 r.) [33].

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0

IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2	N3	M0
	T2b	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c

Należy podkreślić, że wnioskowana populacja chorych kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego programu lekowego obejmuje pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IB-III, mimo, że do badania ADAURA będącego podstawą do rejestracji ozymertynibu w leczeniu adjuwantowym włączono pacjentów z nowotworem w stadium IB-IIIa.

Już po rozpoczęciu badania klinicznego nastąpiła zmiana klasyfikacji służącej do oceny stopnia zaawansowania nowotworu według *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, stąd też do badania ADAURA kwalifikowano chorych z nowotworem w stadium zaawansowania IB, II, IIIa, zgodnie z kryteriami 7. edycji, podczas gdy aktualnie obowiązuje już 8. edycja klasyfikacji zaawansowania raka płuca. Kluczowe różnice w zakresie oceny stopnia zaawansowania raka płuca zgodnie z edycją 7. a najnowszą edycją 8. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z 7. oraz 8. edycją klasyfikacji AJCC [11], [12], [63].

T	Edycja 7.	Edycja 8.	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤2 cm	T1a ≤1 cm	IA	IIA → IIB	IIIA	IIIB
	T1b >2 ale ≤3 cm	T1b >1-2 cm				
T2	-	T1c >2-3 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3 cm ale ≤5 cm	T2a >3-4 cm	IB	IIA → IIB		
	T2b >5 cm ale ≤7 cm	T2b >4-5 cm	IB → IIA	IIB		
T3	T3 >7 cm	T3 >5-7 cm	IIB	IIIA	IIIA → IIIB	IIIB → IIIC
	T3 (<i>inwazyjny</i>)	T3 (<i>inwazyjny</i>)				
	T3 (<i>satelitarny</i>)	T3 (<i>satelitarny</i>)				
T4	-	T4 >7cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB → IIIC
	T4 (<i>inwazyjny</i>)	T4 (<i>inwazyjny</i>)				
	T4 (<i>guz ipsilateralny</i>)	T4 (<i>guz ipsilateralny</i>)				

T; ang. *tumor* - stan guza pierwotnego; N; ang. *nodus* - stan regionalnych węzłów chłonnych.

Co jest kluczowe dla interpretacji kryteriów włączenia do badania ADAURA, zgodnie z obowiązującą już 8. edycja klasyfikacji zaawansowania raka płuca;

- część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IB w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIA (T2b, N0, M0),
- część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA byłaby sklasyfikowana jako IIIB (T3, N2, M0; T4, N2, M0), [63].

Należy jednak podkreślić, że **nadrzędnym kryterium względem stopnia zaawansowania jest kwalifikacja do zabiegu radykalnej resekcji**. Tylko pacjent, u którego zostanie przeprowadzony zabieg może być następnie włączony do leczenia uzupełniającego, w związku z czym stadium zaawansowania jest tak naprawdę kryterium drugorzędym.

W świetle wytycznych klinicznych zabieg resekcji jest możliwy u:

- u chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja miąższu płucnego;
- u chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję miąższu płucnego można rozważyć jedynie u wybranych chorych pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii.

Mając na uwadze, że stadium IIIC zawiera cechę N wyższą niż N2, nigdy nie dojdzie do zakwalifikowania takiego pacjenta do zabiegu resekcji, co oznacza że nie zostanie też włączone leczenie adjuwantowe. Takie stwierdzenie prawdziwe jest również dla części pacjentów ze stadium IIIB (T4, N2, M0 oraz przy każdym T, N3, M0), w związku z czym prawdą jest że nie cała grupa IIIB kwalifikuje się do leczenia ozymertynibem.

W związku z powyższym, w świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należałoby przyjąć, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem stadium IB-IIIB. Choć w propozycji programu lekowego uwzględnione zostało całe stadium III, nie ma to znaczenia dla zakresu analiz ze względu na obligatoryjne zakwalifikowanie się do zabiegu radykalnego.

W chwili rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca udział chorych w stopniach I–II, III i IV wynosi odpowiednio: około 25%, 35% i 40% [33].

Pierwszą w Polsce kompleksową ocenę zaawansowania nowotworu u chorych na raka płuca w momencie rozpoznania zgłoszonego do Krajowego Rejestru Nowotworów przeprowadzono na podstawie danych obejmujących 3-letni okres obserwacji pacjentów z chorobą zdiagnozowaną i leczoną w latach

2014-2016. W tym okresie w bazie KRN zarejestrowano ponad 67 000 pacjentów z diagnozą „rak płuca” (ICD10 - C34) zgłoszonych jako pierwszorazowe zachorowania.

Wśród 67 083 analizowanych pacjentów z rakiem płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016 stadium zaawansowania zostało określone w karcie zgłoszenia nowotworu złośliwego w 80%; 50% pacjentów z rakiem płuca rozpoczęło leczenie z zaawansowanym nowotworem (stadium uogólnione), 30% w stadium zaawansowania regionalnego, a 19% - miejscowego. Odsetek pacjentów zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów z nowotworem w uogólnionym stadium zaawansowania wahał się od 40 do 60% [34].

Określenie „wczesny” niedrobnokomórkowy raka płuca zgodnie z klasyfikacją AJCC (7./8. edycja) odpowiada stadium zaawansowania klinicznego I-IIIa. Nowotwór w tym stopniu standardowo kwalifikuje się do chirurgicznej resekcji, jakkolwiek w niektórych przypadkach zaawansowania miejscowego (IIIa) może już zostać oceniony jako nieoperacyjny [39].

U chorych kwalifikowanych do leczenia o założeniu radykalnym bezwzględnie konieczne jest określenie wielkości i lokalizacji guza pierwotnego oraz jego stosunku do okolicznych struktur anatomicznych (ściana klatki piersiowej, opłucna, przepona, serce, duże naczynia i przełyk) i stanu regionalnych węzłów chłonnych.

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu miąższu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM) [33].

2.5. 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].

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 w okresie poprzedzającym rozpoznanie [7], [33].

Standardem postępowania u zdecydowanej większości chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa jest resekcja nowotworu z pooperacyjną chemioterapią. Mimo, że schemat ten jest stosowany z intencją wyleczenia, wystąpienie nawrotu choroby u pacjentów z nowotworem we

wczesnym stadium zaawansowania jest relatywnie częste, niezależnie od zastosowania pooperacyjnej chemioterapii. **Wskaźniki 5-letnich nawrotów różnią się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, począwszy od 45% w stadium IB do 62% oraz 76%, odpowiednio u chorych z nowotworem w stadium II oraz III** [36]. Ryzyko nawrotu miejscowego lub odległego wzrasta nie tylko wraz ze stopniem zaawansowania choroby, ale także wraz z wiekiem pacjenta, wykonaniem resekcji mniejszej (ang. *sublobular resection*), naciekaniem guza na naczynia limfatyczne, krwionośne oraz naczynia opłucnej i trzewnej [37].

Około 68% przypadków nawrotu choroby po resekcji chirurgicznej guza pierwotnego ma charakter przerzutu odległego. Nawroty niedrobnokomórkowego raka płuca występują najczęściej w mózgu (41%), płucu (33%), kościach (24%) oraz wątrobie (13%). Mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby po zabiegu resekcji i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej wynosi 48 miesięcy [37].

W Polsce, odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego wynosi ogólnie około 40%, w tym odsetek przeżyć 5-letnich chorych w nowotworem w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno: 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi około 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości [7], [16].

Rokowania pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego są dużo gorsze; u około 40% chorych już w momencie ustalenia rozpoznania nowotwór jest w takim stadium zaawansowania, że jego wyleczenie jest niemożliwe, a szansa 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 3% [7], [28].

Szacowane 5-letnie przeżycia w Polsce w zależności od operacyjności oraz stopnia zaawansowania nowotworu zaprezentowano w poniższej tabeli.

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

Kategoria operacyjności nowotworu	Udział	5-letnie przeżycie
Operacyjny	10-20%	Ogólne: 40% Po doszczętnej resekcji: - w stopniu zaawansowania I: 60-80% - w stopniu zaawansowania II: 40-50% - w stopniu zaawansowania IIIA: 15-25%
Nieoperacyjny	80-85%	3%
Łącznie	-	około 10%

Ogólnie, w ostatnim czasie odnotowano niewielkie zwiększenie wskaźnika 5-letnich przeżyć chorych na raka płuca z 11,5% u osób z rozpoznaniem w latach 1999-2004 do 13,4% dla chorych, u których raka płuca stwierdzono w latach 2005-2009 [27].

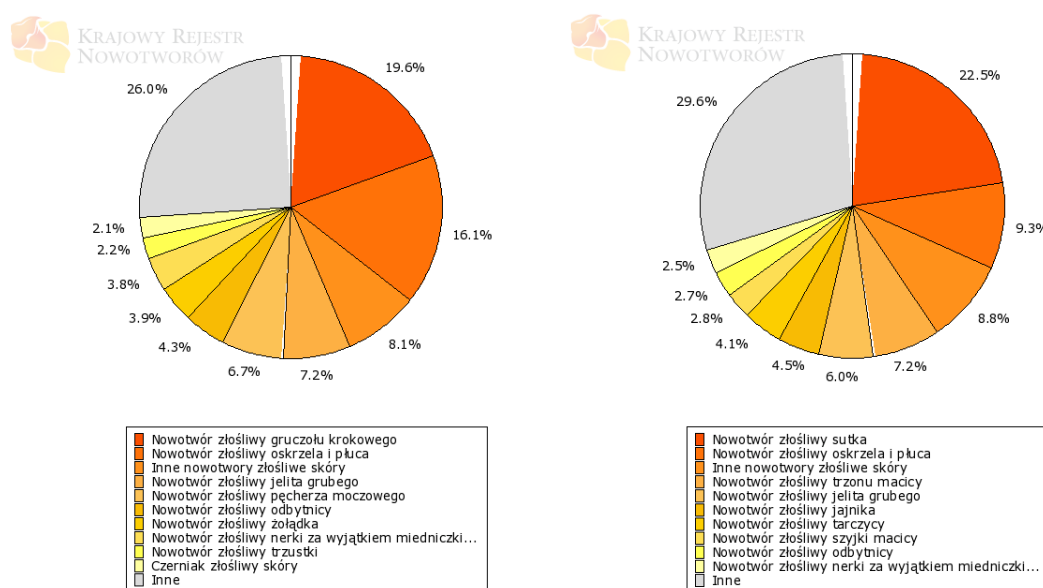
Tabela 8. Odsetki zdiagnozowanych przypadków oraz względne przeżycia 5-letnie w zależności od stadium zaawansowania raka płuca [14].

Stopień zaawansowania	Odsetek przypadków	Względne 5-letnie przeżycie
Zlokalizowany; guz ograniczony do pierwotnego miejsca powstania	18%	59,8%
Miejscowo zaawansowany; rozsiew do regionalnych węzłów chłonnych	22%	32,9%
Rozsiany; obecność przerzutów odległych	56%	6,3%
Brak danych/ brak oceny stopnia zaawansowania	4%	9,6%

2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA W POLSCE

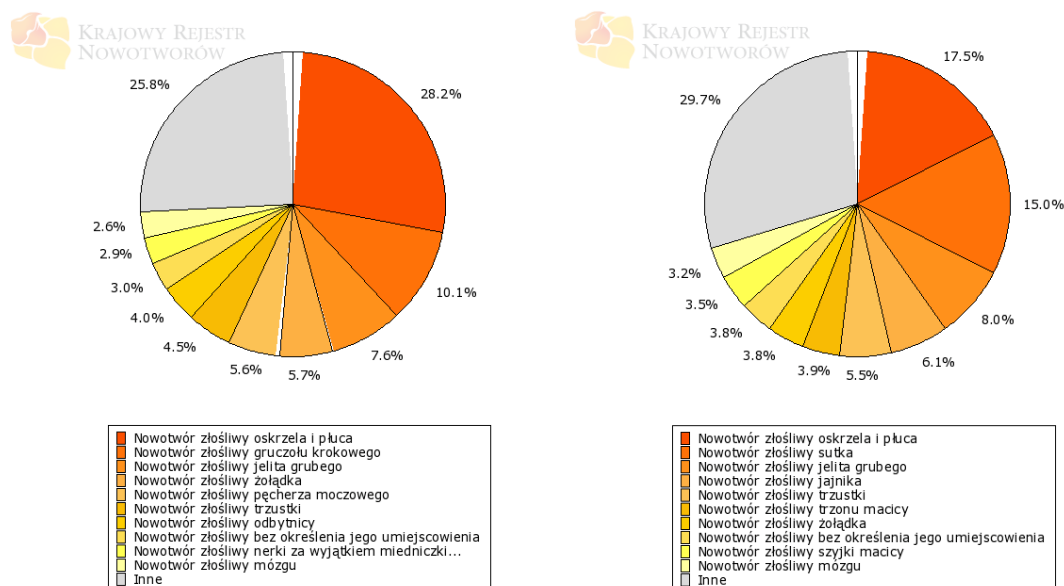
W Polsce, rak płuca jest drugim nowotworem złośliwym co do częstości występowania u mężczyzn (po raku gruczołu krokowego) i kobiet (po raku piersi). Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2018 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), stanowiły 16,1% i 9,3% przypadków nowotworów złośliwych zdiagnozowanych odpowiednio u mężczyzn i kobiet [15].



Rysunek 4. Odsetek zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2018 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [15].

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce, niezależnie od płci. Według danych KRN zgony na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2018

roku stanowiły 28,2% i 17,5% przypadków śmierci spowodowanych nowotworami złośliwymi (ogółem) odpowiednio u mężczyzn i kobiet [15].



Rysunek 5. Odsetek zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2018 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [15].

W 2018 roku odnotowano łącznie 21 226 przypadków zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34); **surowy współczynnik zachorowalności wynosił 72,24 na 100 000 mężczyzn i 39,34 na 100 000 kobiet**. Mimo, że rak płuca jest blisko 2-krotnie częściej diagnozowany u mężczyzn niż u kobiet, w latach 2000-2018 odnotowano nieznaczne obniżenie liczby zachorowań u mężczyzn, ale niekorzystnym zjawiskiem jest znaczne zwiększenie zachorowalności na nowotwory oskrzela i płuca u kobiet [15]. Podobne tendencje dotyczą umieralności – liczba zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn zmniejszyła się w ostatniej dekadzie, podczas gdy u kobiet jest obecnie najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwory [27].

Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca wzrosła od 19 951 przypadków w 2000 roku do 23 695 w 2018 roku; **surowy współczynnik zgonów w 2018 roku wynosił 84,05 na 100 000 mężczyzn i 40,72 na 100 000 kobiet**, przy czym względem roku 2000 pozostawał on względnie stały w przypadku mężczyzn, natomiast u kobiet uległ on aż dwukrotnemu wzrostowi [15].

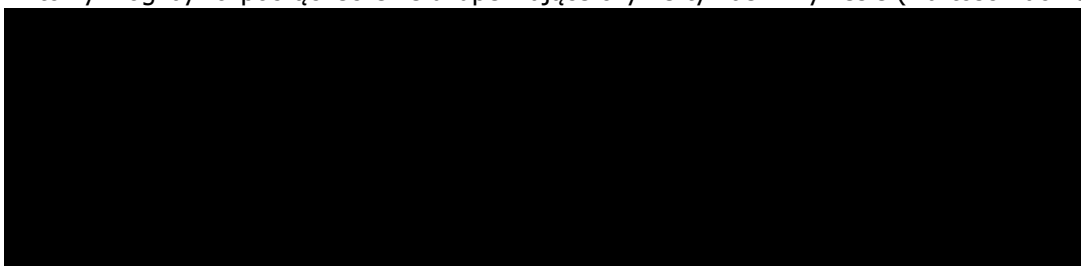
Tabela 9. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego płuca (C34) w Polsce, w latach 2000-2018, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [15].

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Łączna liczba zachorowań*	Surowy współczynnik zachorowań		Łączna liczba zgonów*	Surowy współczynnik zgonów	
		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
2000	15702 + 4253	83,62	21,41	15940 + 4011	84,89	20,19
2001	15454 + 4242	82,34	21,35	16351 + 4218	87,12	21,23
2002	15173 + 4380	81,94	22,22	16689 + 4519	90,13	22,92
2003	15762 + 4781	85,23	24,27	16301 + 4688	88,15	23,79
2004	15704 + 4610	84,99	23,40	16523 + 4627	89,42	23,49
2005	15248 + 4797	82,60	24,35	16522 + 4933	89,50	25,04
2006	15157 + 5075	82,21	25,77	16623 + 5108	90,17	25,93
2007	14659 + 5250	79,59	26,65	16556 + 5552	89,89	28,18
2008	14130 + 5319	76,76	26,99	16855 + 5623	91,56	28,53
2009	14703 + 5900	79,81	29,90	16354 + 5945	88,77	30,13
2010	14794 + 6038	79,33	30,39	16187 + 6161	86,80	31,01
2011	14522 + 6283	77,87	31,61	15961 + 6255	85,58	31,47
2012	15177 + 6660	81,37	33,59	16182 + 6434	86,76	32,45
2013	14609 + 6915	78,90	34,80	15981 + 6647	86,31	33,46
2014	14681 + 7322	78,83	36,87	15827 + 7349	84,99	37,00
2015	14460 + 7503	77,71	37,80	16238 + 7475	87,27	37,66
2016	14466 + 7730	77,81	38,97	16177 + 7635	87,01	38,49
2017	13798 + 7747	74,23	39,06	15499 + 7825	83,38	39,45
2018	13425 + 7801	72,24	39,34	15619 + 8076	84,05	40,73

*mężczyźni + kobiety.

Według danych z bazy GLOBOCAN, w 2020 roku rozpoznano w Polsce 29 509 nowych przypadków raka płuca, co stanowi 14,4% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów złośliwych, w tym: 18 277 (17,8%) u mężczyzn oraz 11 232 (11%) u kobiet. Wśród mężczyzn, rak płuca był najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym, podczas gdy w populacji kobiet zapadalność na raka płuca zajmuje drugie miejsce po raku piersi. Całkowita liczba zgonów z powodu raka płuca wyniosła w 2020 roku 27 444 (23,0%) [31].

Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-III, z mutacją w genie *EGFR*, wcześniej poddawanych radykalnej resekcji guza z lub bez chemioterapii adjuwantowej, którzy mogliby rozpocząć leczenie uzupełniające ozymertynibem wyniesie (wartości zaokrąglone):



Wielkość populacji, która mogłaby podjąć leczenie uzupełniające ozymertynibem po jego objęciu refundacją ustalono na około [REDACTED]

- liczby rozpoznania raka płuca (C34 wg ICD-10) u osób w wieku 15+ - 22 419 (rok 1.); 22 547 (rok 2.),
- odsetka rozpoznania pierwotnego niedrobnokomórkowego raka płuca - 82,6%,
- odsetka NDRP o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej - 60,8%,
- odsetka chorych kwalifikujących się do zabiegu resekcji radykalnej w stadium IB-III (wg AJCC, 8. edycja)

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA NA ŚWIECIE

W raporcie opracowanym na podstawie danych z bazy GLOBOCAN w 2020 roku liczba nowych przypadków raka płuca wynosiła 2 206 771 (11,4% wszystkich nowotworów złośliwych), podczas gdy liczba zgonów z tego powodu wyniosła 1 796 144 (18,0%). Dane te wskazują, że rak płuca jest drugim, najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym na świecie oraz wiodącą przyczyną zgonów związanych z chorobą nowotworową. W przybliżeniu, rak płuca diagnozowany jest u 1 na 10 osób z nowotworem złośliwym i powoduje zgon u 1 na 5 chorych [17].

Rak płuca stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn. W przypadku kobiet, rak płuca jest trzecim, najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym po raku piersi oraz raku okrężnicy oraz drugim, po raku piersi, nowotworem o najwyższej śmiertelności [17].

Wskaźniki zachorowalności i śmiertelności z powodu raka płuca są około 2 razy wyższe u mężczyzn niż u kobiet, niemniej proporcje te są zróżnicowane geograficznie i wahają się od 1,2 w Ameryce Północnej do 5,6 w Północnej Afryce. Częstość występowania i śmiertelność z powodu raka płuca są 3-4 razy wyższe w krajach rozwiniętych niż rozwijających się, jakkolwiek schemat ten ulega stopniowej modyfikacji ze względu na zmianę zachowań dotyczących palenia tytoniu, ponieważ już w 2016 roku 80% aktywnych palaczy w wieku ≥ 15 lat stanowili mieszkańcy państw o niskim lub średnim dochodzie [17].

Według danych z 2020 roku, najwyższe wskaźniki zachorowalności wśród mężczyzn raportuje się w Mikronezji/ Polinezji (51,6/ 100 000), wschodniej oraz południowej Europie (49,0 oraz 43,1/ 100 000), wschodniej Azji (48,1/ 100 000), a także zachodniej Azji, gdzie w Turcji odnotowuje się najwyższy globalnie wskaźnik zachorowalności na raka płuca u mężczyzn (41,7/ 100 000).

Najwyższe wskaźniki zachorowalności na raka płuca u kobiet obserwuje się w Ameryce Północnej (30,1), północnej oraz zachodniej Europie (26,8 oraz 25,0/ 100 000), Mikronezji/ Polinezji (22,9/ 100 000) oraz Australii/ Nowej Zelandii (22,7/ 100 000), przy czym specyficzny dla kraju, najwyższy wskaźnik zachorowalności na raka płuca wśród kobiet raportowany jest na Węgrzech (11,6/ 100 000). Wysokie wskaźniki zachorowalności na raka płuca u kobiet (22,1/ 100 000 w 2020 roku) obserwuje się również we wschodniej Azji, co stanowi odzwierciedlenie wysokiego narażenia kobiet w populacji chińskiej na zanieczyszczenie powietrza oraz inne wziewne toksyny pochodzące ze spalania paliw stałych w gospodarstwach domowych, przy małym rozpowszechnieniu używania wyrobów tytoniowych [17].

W odniesieniu do Europy, dane GLOBOCAN z 2020 roku wskazują, że najwięcej zachorowań na raka płuca u mężczyzn raportuje się w państwach Europy wschodniej (49,0/ 100 000), podczas gdy najniższy wskaźnik zachorowalności obserwowano w Europie północnej (33,33/ 100 000). Co interesujące, w Europie wschodniej współczynnik zachorowalności na raka płuca u kobiet był najniższy (11,6/ 100 000). W Europie północnej wskaźniki zachorowalności u kobiet i mężczyzn są najbardziej zbliżone. Jak podano w publikacji [17], w latach 2006-2008 liczba zachorowań na raka płuca w Danii, Islandii oraz Szwecji była wyższa u kobiet niż u mężczyzn.

Tabela 10. Współczynniki zachorowalności na raka płuca (standaryzowane względem wieku) w Europie w 2020 roku [17].

Region	Współczynnik zachorowalności/ 100 000 osób	
	Mężczyźni	Kobiety
Europa wschodnia	49,0	11,6
Europa południowa	43,1	16,4
Europa wschodnia	41,7	25,0
Europa północna	33,3	26,8

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.

2.7. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA PŁUCA

Diagnoza nowotworu złośliwego stanowi traumatyczne przeżycie dla pacjenta jak i jego rodziny, a słowo „rak” instynktownie kojarzy się ze śmiercią [17]. 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 [19].

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) jakość życia pacjentów ulegała 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 [19].

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 [20].

Tabela 11. Jakość życia pacjentów z rakiem płuc leczonych systemowo lekami cytostatycznymi oceniana w poszczególnych domenach kwestionariuszy QLQ-C30 i QL-L13 [20].

Oceniana domena jakości życia	Uzyskane wyniki (dane zebrane od 111 pacjentów)
Funkcjonowanie fizyczne	- 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 $2,43 \pm 0,7^*$.
Funkcjonowanie w rolach życiowych	- 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 $2,83 \pm 0,7^*$.
Funkcjonowanie poznawcze	- trudności w skupianiu się występowały u 74% badanych, a problemy z zapamiętywaniem u 75% chorych; - średni uzyskany wynik dla funkcjonowania poznawczego wyniósł $2,14 \pm 0,8^*$.
Funkcjonowania emocjonalne	- napięcie psychiczne było odczuwane przez 79% badanych, w tym u 32% często a u 17% - bardzo często;

Oceniana domena jakości życia	Uzyskane wyniki (dane zebrane od 111 pacjentów)
	- uczucia zmartwienia doświadczało 37% pacjentów, przygnębienia - 85% a rozdrażnienia - 17%; - średni uzyskany wynik dla funkcjonowania emocjonalnego wyniósł 2,59±0,8*.
Funkcjonowanie społeczne	- 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*
Objawy ogólne	
Zmęczenie	- 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*.
Objawy ze strony układu pokarmowego	- 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*.
Ból	- 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*.
Objawy ze strony układu oddechowego	- 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*.
Pozostałe problemy	- 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 [26].

Podkreślenia wymaga fakt, że po zakończeniu leczenia wielu pacjentów boryka się z emocjonalnymi i psychologicznymi problemami wynikającymi z lęku przed nawrotem choroby nowotworowej. **Lęk przed nawrotem choroby (ang. *Fear of Cancer Recurrence; FCR*)** jest definiowany jako lęk pacjentów, że choroba będzie postępować wraz ze wszystkimi biologiczno-psychospołecznymi konsekwencjami lub że dojdzie do jej wznowienia. Jest to świadomy lęk pacjentów przed nawrotem choroby po okresie poprawy czy ustąpieniu objawów i stanowi jedno z najsilniejszych odczuć u chorych na nowotwory złośliwe [51]. Wysoki poziom FCP jest dysfunkcyjny i podobnie jak w zaburzeniach lękowych wywołuje cierpienie, pogarsza jakość życia, a także utrudnia codzienne funkcjonowanie i powrót do pełnienia ról społecznych, jak również może uniemożliwiać planowanie przyszłości i odnalezienie poczucia sensu życia. Lek przed nawrotem choroby nowotworowej wzmaga również dolegliwości

somatyczne, ale może także doprowadzić do zaburzeń depresyjnych. Lęk i depresja w przebiegu choroby nowotworowej powodują znaczne koszty psychologiczne i społeczne, stąd też chorzy ci powinny być objęci odpowiednią opieką psychologiczną [51].

2.8. OBciążENIE SPOłECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Rak płuca stanowi jedno z największych zagrożeń populacyjnych, co wynika przede wszystkim z rozpoznawania w większości przypadków stadium zaawansowanego oraz agresywnego przebiegu naturalnego z częstym występowaniem przerzutów i oporności na leczenie [28].

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 niedrobnokomórkowego raka płuca 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 około 34 tys. zł. [4]. Koszty poniesione na chemioterapię pacjentów z nowotworem płuca w 2015 roku wynosiły ponad 264 mln zł (około 10,4 tys. zł w przeliczeniu na pacjenta), na radioterapię ponad 123 mln zł (około 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; około 23,6 tys. zł. w przeliczeniu na pacjenta) [4].

Tabela 12. 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
Koszty poniesione w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” po wejściu pakietu onkologicznego	2015 / 1438 pacjentów	70 503 tys. zł
Koszty poniesione w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”	2015/ 47 pacjentów	1 555 tys. zł
Koszty w zakresie chemioterapii pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 24 845 pacjentów	276 843 tys. zł
Koszty w zakresie chemioterapii pacjentów z nowotworem płuca po wprowadzeniu pakietu onkologicznego	2015 / 25 526 pacjentów	264 749 tys. zł
Koszty w zakresie radioterapii pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 11 908 pacjentów	115 981 tys. zł
Koszty w zakresie radioterapii pacjentów z nowotworem płuca	2015 / 11 870 pacjentów	123 295 tys. zł
Koszty w zakresie złożonych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 2 435 pacjentów	69 084 tys. zł
Koszty w zakresie złożonych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2015 / 2 911 pacjentów	84 285 tys. zł
Koszty w zakresie kompleksowych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 1054 pacjentów	19 954 tys. zł
Koszty w zakresie kompleksowych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2015/ 1284 pacjentów	24 709 tys. zł
Koszty w zakresie dużych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	2014 / 2871 pacjentów	30 513 tys. zł
Koszty w zakresie dużych zabiegów klatki piersiowej pacjentów z nowotworem płuca	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) [29].

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 [26]. W skali

całego kraju w 2017 roku koszty głównych świadczeń opieki zdrowotnej z rozpoznaniem C34.X wynosiły ponad 456 mln zł.

Tabela 13. Główne świadczenia opieki zdrowotnej z udziałem liczby pacjentów oraz finansowania wykazywanymi dla rozpoznania „C34.X” [26].

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

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 włączaniem 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 [26].

Tabela 14. Liczba pacjentów oraz wielkość finansowania terapii „C34.X” w ramach programów lekowych w 2017 roku [26].

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

Rak płuca w Polsce generuje największe po raku piersi koszty związane z niezdolnością do pracy.

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) [26].

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 [26].

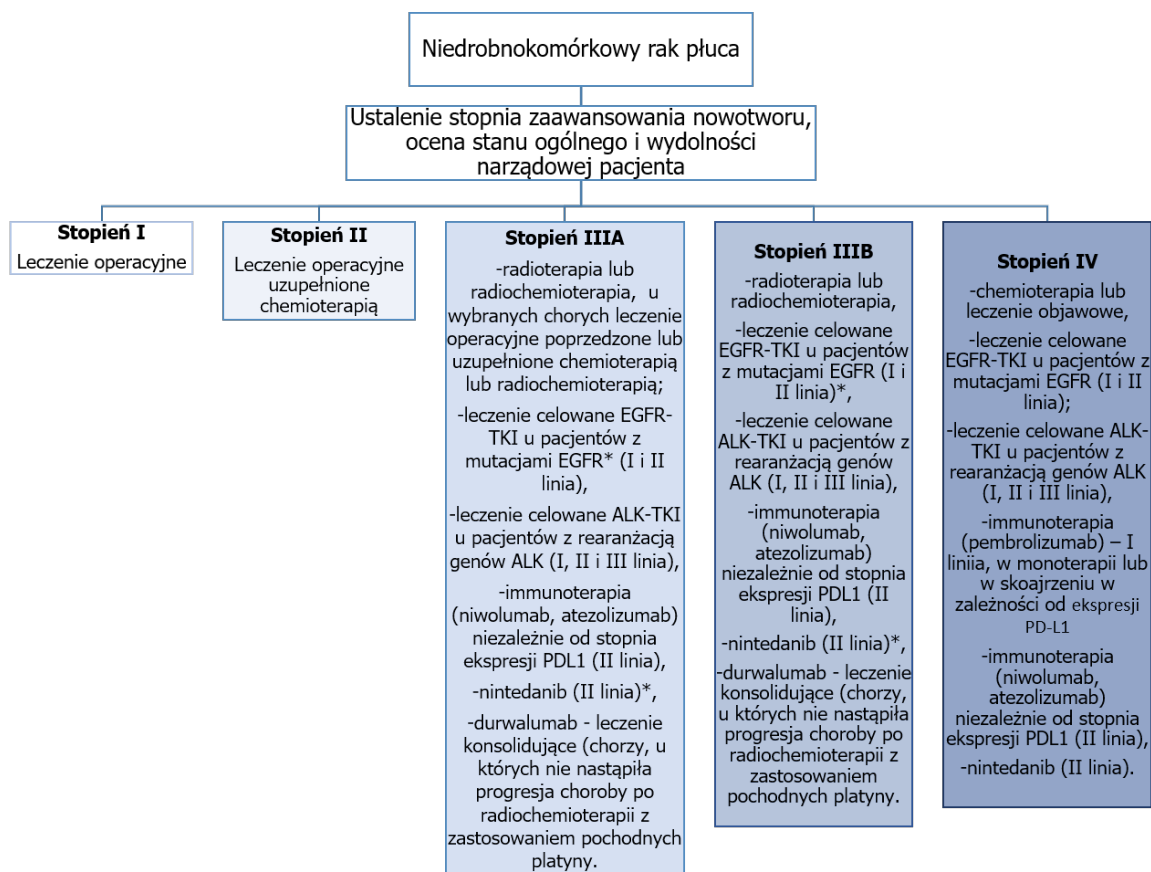
W 2015 roku rak płuca powodował 2-krotnie większe w porównaniu do drugiego w kolejności raka jelita grubego i odbytu obciążenie nowotworem złośliwym w Polsce, co przekładało się na 524 tys. utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) [27].

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 [26].

2.9. 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 opracowaniu 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. 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 6. Metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, w zależności od stopnia zaawansowania, zaktualizowane z uwzględnieniem leków refundowanych w ramach programów lekowych w Polsce, na dzień 1 lipca 2021 [7], [22].

2.9.1. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W STOPNIU ZAAWANSOWANIA I-II ORAZ IIIA (CHOROZY POTENCJALNIE OPERACYJNI)

Leczenie operacyjne

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego. W przypadku cechy N1 w stadium IIIA przed zakwalifikowaniem do resekcji konieczne jest wykluczenie cechy N2 za pomocą EBUS/EUS lub mediastinoskopii. U chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe, a resekcję mięszu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych, pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych [33].

W przypadku chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego preferowaną metodą resekcji miąższu płucnego jest lobektomia, czyli wycięcie płata płuca, a w przypadku gdy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia guza – pneumonektomia, 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 wnęki lub śródpiersia [3], [7].

Leczenie chirurgiczne można zastosować u chorych w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej. U chorych z obwodowym guzem o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna radioterapia, która pozwala uzyskać odsetek miejscowych wyleczeń zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego [33]. Jeżeli wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu innych istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć zastosowanie radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK w dawce 60–66 Gy (dawki frakcyjne 2,0 Gy) [3], [33].

Radioterapia pooperacyjna

Pooperacyjna radioterapia nie wydłuża czasu przeżycia u pacjentów z nowotworem płuca w I i II stadium zaawansowania i nie jest zalecana u pacjentów po doszczętnym wycięciu guza (margines chirurgiczny wolny od nowotworu - cecha R0) oraz w przypadku obecności cech pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN.

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wykazały, że u chorych z cechą pN0 i pN1 pooperacyjna radioterapia może pogorszyć wyniki leczenia, ale u chorych w stopniu pIIIA zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych i w niewielkim stopniu wydłuża czas całkowitego przeżycia [33].

Wskazania do stosowania pooperacyjnej radioterapii obejmują obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym czy niewiarygodne określenie cechy pN2 [3], [33].

Pooperacyjna chemioterapia

Znamienne korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii dotyczą wyłącznie chorych z nowotworem płuca w stadium zaawansowania II i IIIA (w tym również chorych poddanych pooperacyjnej radioterapii), nie są natomiast związane z płcią i wiekiem chorych oraz histologicznym typem nowotworu [33].

Chemioterapia pooperacyjna pozwala uzyskać niewielkie, ale znamienne wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów po całkowitej resekcji miąższu płucnego w stopniu II i IIIA, w dobrym stanie sprawności i

bez istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych, z pełną rekonwalescencją po operacji.

U chorych w I stopniu zaawansowania klinicznego uzupełniająca chemioterapia nie poprawia rokowania [33].

W pooperacyjnej chemioterapii stosuje się 3-4 cykle schematu zawierającego cisplatynę w dawce 80-100 mg/m² w 1. dniu w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25-30 mg/m² w dniach 1. i 8. (w rytmie co 3 tygodnie) W przypadku współwystępujących wskazań do pooperacyjnej radioterapii można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią [3], [7].

Na usankcjonowanie chemioterapii adjuwantowej w niedrobnokomórkowym raku płuca opartej na związkach platyny wpłynęły wyniki metaanalizy (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation; LACE*) [36], w której uwzględniono 5 największych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych po 1995 roku i obejmujących 4584 pacjentów po całkowitej resekcji nowotworu.

Oszacowany parametr HR dla okresu obserwacji wynoszącego 5,2 lata wyniósł 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96; p=0,005), co przekładało się na poprawę pięcioletniego przeżycia o 5,4% w wyniku zastosowania 3-4 cykli pooperacyjnej chemioterapii. Rodzaj leku stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną nie wpływał na ogólny efekt chemioterapii, podobnie jak inne czynniki takie jak: płeć, wiek chorych, typ histologiczny nowotworu czy metoda resekcji guza. Raportowano jednak lepsze efekty zastosowanego leczenia adjuwantowego u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej [36].

Wyniki uzyskane w ramach ww. meta-analizy zostały potwierdzone w kolejnych opracowaniach. Meta-analiza uwzględniająca dodatkowo starsze badania (sprzed 1995 roku) i obejmująca łącznie 8447 pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wskazała na bezwzględne zwiększenie 5-letniego przeżycia chorych o 4% [35].

Przedoperacyjna chemioterapia

Przedoperacyjną chemioterapię można rozważać u chorych w stopniu zaawansowania pIIIA, u których istnieje możliwość przeprowadzenia lobektomii (wykonanie pneumonektomii nie wydłuża przeżycia w porównaniu z leczeniem zachowawczym), zawsze na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu, po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia (cecha pN2). Leczenie obejmuje 2-3 cykle chemioterapii z zastosowaniem schematu złożonego z cisplatyny w połączeniu z winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem lub pemetreksedem.

Leczenie chirurgiczne można przeprowadzić po ustąpieniu objawów toksyczności hematologicznej, po około trzytygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu chemioterapii. Warunkiem kwalifikowania do resekcji jest uzyskanie potwierdzonej histologicznie całkowitej odpowiedzi w węzłach chłonnych śródpiersia [33].

Metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIA (chorzy nieoperacyjni), IIIB oraz IV opisano w Aneksie, rozdz. 9.2.

2.9.2. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH PO TERAPII

W trakcie leczenia ważne jest monitorowanie występujących powikłań i stanu ogólnego chorego. 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 leczeniu uzupełniającym po doszczętnej resekcji chirurgicznej należy wykonywać co 3 miesiące badanie tomograficzne klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza oraz inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Z kolei w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia należy wykonać: morfologię krwi z rozmazem, oznaczenia stężenia kreatyniny; oznaczenie stężenia bilirubiny, oznaczenie aktywności aminotransferazy i alaninowej oraz oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej, a także badanie EKG. Badania te powinny być wykonywane w odstępach 3-miesięcznych lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej [1].

2.9.3. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 marca 2022 roku [22] w Polsce w terapii nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc (C34) w Polsce refundowany jest szereg substancji czynnych, których zestawienie zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) [22].

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie	Karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid*, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotidum, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan (doustnie, we wstrzyknięciu), winkrystyna, winorelbina	bezpłatnie

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
<p>zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)</p>	<p>Pemetreksed w leczeniu pacjentów dorosłych z rozpoznaniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych. 	<p>bezpłatnie</p>
	<p>Erlotynib, gefitynib w leczeniu 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>Leki stosowane w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p>	<p>Afatynib lub dakomitynib w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją w genie <i>EGFR</i>.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> - NOS); - 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; - zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. U chorych z planowanym leczeniem dakomitynibem nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym; - wiek powyżej 18. roku życia. 	<p>bezpłatnie</p>
	<p>Ozymertynib w leczeniu I linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca) z mutacją w genie <i>EGFR</i> lub</p> <p>w leczeniu II linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem, dakomitynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne <ol style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub c) raka niedrobnokomórkowego NOS; - w przypadku kwalifikacji do: 	<p>bezpłatnie</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p>a) pierwszej linii leczenia - 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,</p> <p>b) drugiej linii leczenia - 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>- 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, erlotynibu, gefitynibu lub dakomitynibu w I linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> – dotyczy stosowania ozymertynibu w I linii leczenia;</p> <p>- wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu.</p>	
	<p>Kryzotynib (rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) 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 jednofarmakowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <p>- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczolakoraka;</p> <p>- obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. <i>fluorescence in situ hybridisation</i>; FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>new-generation sequencing</i>; NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie <i>ROS-1</i> na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ lub sekwencjonowania 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 anty-<i>ALK</i> u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p>	<p>bezpłatnie</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<ul style="list-style-type: none"> - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; - wiek powyżej 18 roku życia. 	
	<p>Alektynib lub cerytynib lub brygatynib (rearanżacja genów ALK) w I linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK.</p> <p style="text-align: center;"><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolaka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczolaka (w przypadku alektynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS), - obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ lub sekwencjonowania 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 lub sekwencjonowania NGS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; - 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; - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; - wiek powyżej 18 roku życia. 	bezpłatnie
	<p>Lorlatynib (rearanżacja genów ALK) w leczeniu pacjentów z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego płuca.</p> <p style="text-align: center;"><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolaka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczolaka (dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS); 	bezpłatnie

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<ul style="list-style-type: none"> - obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ lub sekwencjonowania 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 lub sekwencjonowania NGS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; - 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; - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; - wiek powyżej 18 roku życia. 	
	<p>Pembrolizumab w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu):</p> <ul style="list-style-type: none"> - rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$ – pembrolizumab w monoterapii - rak niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, - rak płaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną. <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy); - 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; - 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, - zaawansowanie kliniczne w stopniu IV; - wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym 	<p>bezpłatnie</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p>(leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; - wiek powyżej 18. roku życia.</p>	
	<p>Niwolumab i atezolizumab w leczeniu II linii (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><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; - zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); - wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; - wiek powyżej 18. roku życia. 	<p>bezpłatnie</p>
	<p>Nintedanib w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka; - zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; - wiek powyżej 18. roku życia. 	<p>bezpłatnie</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p>Durwalumab w leczeniu konsolidującym miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; - zaawansowanie kliniczne w stopniu III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny; <ul style="list-style-type: none"> - 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; - wiek powyżej 18. roku życia. 	<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*.

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, gefitynibem lub dakomitynibem (stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją T790M w genie *EGFR* [22].

Należy zaznaczyć, że obecnie program lekowy nie zaspokaja wszystkich potrzeb medycznych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, do tej pory bowiem leczenie ma charakter paliatywny, podczas gdy brak jest dostępu do skutecznej terapii ukierunkowanej na wyleczenie i przedłużenie życia wolnego od nowotworu dzięki zastosowaniu we wczesnym stadium zaawansowania nowotworu. Wynika to co prawda z faktu, że do tej pory nie było żadnej terapii ukierunkowanej molekularnie zarejestrowanej w takim wskazaniu, ale w ostatnim czasie uległo to zmianie wraz z rejestracją ozymertynibu.

Praktyka kliniczna w Polsce

W zakresie leczenia uzupełniającego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] jako dotychczasowe opcje terapeutyczne w ramach leczenia uzupełniającego w Polsce, wskazali:

[REDACTED]

2.10. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

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)*,
- *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)*,
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*,
- *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 2015 roku i dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego.

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 16. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-IIIa z mutacjami w genie *EGFR* (stan na: marzec 2022).

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
Polska	<p style="text-align: center;">Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019 [33]</p>	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach zaawansowania I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie operacyjni)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Resekcja mięszu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia jest postępowaniem z wyboru u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–II i IIIA z cechą N1 (I, A). • Preferowaną metodą resekcji mięszu płucnego jest lobektomia. Pneumonektomię można wykonać wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewnia doszczętności resekcji (II, A). • U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu I i u części chorych w stopniu II zalecaną metodą jest lobektomia wideotorakoskopowa (I, A). • U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca położonego obwodowo z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (II, A). • W przypadku chorych w stopniach I–IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A). • Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0 i N1 jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczętej resekcji (III, B). • Rola pooperacyjnej radioterapii u chorych z cechą pN2 nie jest jednoznacznie określona (II, C). • Pooperacyjną radioterapię należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią (III, B). • <u>Pooperacyjna chemioterapia (cisplatyna i winorelbina 3–4 cykle) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w przypadku stopnia zaawansowania pII i pIII (I, A).</u> • Przedoperacyjną chemioterapię (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) można zastosować u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I, B). • Warunkiem kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą N2 do leczenia chirurgicznego jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię, które zostało potwierdzone w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej i mediastinoskopii (II, B). • U chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o umiejscowieniu w górnym otworze klatki piersiowej, kwalifikujących się potencjalnie do leczenia operacyjnego, należy zastosować przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A).

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p><u>Jakość naukowych dowodów</u></p> <p><i>I: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III: Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV: Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p><i>A: Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B: Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C: Wskazania określone indywidualnie</i></p>
USA	<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021 [43]</i></p>	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I-III</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IA (T1abc, N0): <ul style="list-style-type: none"> ○ negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana obserwacja ○ pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) lub radioterapia (kategoria 2B) • Stadium IB (T2a, N0)/ stadium IIA (T2b, N0): <ul style="list-style-type: none"> ○ negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana obserwacja lub chemioterapia (dla grupy wysokiego ryzyka) oraz rozważenie ozymertynibu ○ pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± chemioterapia lub radioterapia ± chemioterapia (dla stadium IIA) • Stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1): <ul style="list-style-type: none"> ○ negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana chemioterapia (kategoria 1) i rozważenie ozymertynibu ○ pozytywny margines chirurgiczny (R1) – rekomendowana re-resekcja + chemioterapia lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) ○ pozytywny margines chirurgiczny (R2) – rekomendowana re-resekcja + chemioterapia lub równoległa radiochemioterapia • Stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2): <ul style="list-style-type: none"> ○ negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana chemioterapia (kategoria 1) i rozważenie ozymertynibu lub sekwencyjna chemioterapia z radioterapią (dla stadium N2)

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> ○ pozytywny margines chirurgiczny (R1) – rekomendowana radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) ○ pozytywny margines chirurgiczny (R2) – rekomendowana równoległa radiochemioterapia. <p>W zaktualizowanych wytycznych opublikowanych w 2021 roku, panel ekspertów NCCN rekomenduje rozważanie zastosowania ozymertynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> po całkowitej resekcji w stadium IB-III, którzy otrzymali adjuwantową chemioterapię lub nie kwalifikują się do stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i kategorii rekomendacji</i></p> <p><i>Kategoria 1: wysoki poziom dowodów naukowych; jednolity konsensus ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i></p> <p><i>Kategoria 2A: niższy poziom dowodów naukowych; jednolity konsensus ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i></p> <p><i>Kategoria 2B: niższy poziom dowodów naukowych; konsensus ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i></p> <p><i>Kategoria C: brak dowodów naukowych; poważna różnica zdań ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i></p>
	<p>National Cancer Institute (NCI) 2021 [47]</p>	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I-III</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie adjuwantowej chemioterapii u chorych z nowotworem w stadium I po całkowitej resekcji guza nie jest rekomendowane (za wyjątkiem udziału w badaniu klinicznym) [1iiA]. • U pacjentów z nowotworem w stadium IIA oraz IIB po doszczętnej resekcji, rekomendowane jest pooperacyjna chemioterapia oparta na cisplatynie [1iiA]. Dowody naukowe wskazują, że adjuwantowa terapia zawierająca cisplatynę wpływa na istotną poprawę przeżywalności pacjentów. • Chorzy z nowotworem w stadium IIIA, w przypadku gdy całkowita resekcja guza oraz węzłów chłonnych jest możliwa, mogą odnieść korzyści kliniczne z zabiegu chirurgicznego i pooperacyjnej chemioterapii [1iiA]. • Zastosowanie chemioradioterapii wraz z zabiegiem chirurgicznym u chorych w stadium IIIA nie wpływa na poprawę przeżycia całkowitego ale wydłuża przeżycie wolne od progresji [1iiDii]. • Pacjenci z nowotworem w stadium IIIA po całkowitej resekcji mogą odnieść korzyści kliniczne z pooperacyjnej chemioterapii opartej na cisplatynie [1iiA]. <p>W wytycznych opracowanych przez NCI podkreślono, że chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III z mutacją w genie <i>EGFR</i> i po całkowitej resekcji guza poddani leczeniu adjuwantowemu za pomocą ozymertynibu odnoszą korzyści kliniczne w postaci istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby [1iiDii].</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p><i>Poziom dowodów naukowych</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT)</i> <ol style="list-style-type: none"> i. <i>podwójnie zamaskowane</i> ii. <i>niezamaskowane</i> 2. <i>nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne</i> 3. <i>serie przypadków oraz inne badania obserwacyjne</i> <ol style="list-style-type: none"> i. <i>populacyjne, kolejne serie przypadków</i> ii. <i>kolejne serie przypadków (nie oparte na populacji)</i> iii. <i>nienastępujące po sobie serie przypadków lub inne badania obserwacyjne (badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe).</i> <p><i>Istotność punktów końcowych</i></p> <ol style="list-style-type: none"> A. <i>całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego</i> B. <i>śmiertelność specyficzna dla przyczyn</i> C. <i>ocena jakości życia</i> D. <i>pośrednie surogaty</i> <ol style="list-style-type: none"> i. <i>przeżycie wolne od zdarzenia</i> ii. <i>przeżycie wolne od choroby</i> iii. <i>przeżycie wolne od progresji</i> iv. <i>wskaźnik odpowiedzi guza.</i>
Europa	<p><i>European Society of Medical Oncology (ESMO) 2017 (aktualizacja 2020) [39]</i></p>	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnych stadiach zaawansowania (stopień I oraz II)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowaną opcją leczenia u wszystkich pacjentów z nowotworem w stadium I oraz II jest zabieg chirurgiczny [III, A]. • Pooperacyjna (adjuwantowa) chemioterapia powinna być stosowana u pacjentów po resekcji nowotworu w stadium II oraz III [I, A] oraz może być rozważona u chorych po resekcji w stadium IB przy wielkości guza >4 cm [II, B]. • W ramach chemioterapii adjuwantowej rekomendowane jest stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z drugim lekiem [I, A]. Najlepiej przebadany jest schemat cisplatyna + winorelbina. • W momencie opublikowania wytycznych (2017 rok) wskazano, że wybór chemioterapii adjuwantowej nie powinien być oparty na analizie profilu molekularnego nowotworu [IV, B], a leki ukierunkowane molekularnie nie powinny być stosowane w ramach leczenia adjuwantowego [II, A].

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p><u>Leczenie nowotworu w stadium zaawansowania miejscowego (stopień III) – choroby operacyjni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia z intencją wyleczenia powinna obejmować chemioterapię opartą na związkach platyny (preferencyjnie – cisplatyna). <p>Ze względu na datę rejestracji ozymertynibu w analizowanym wskazaniu (2021 r.), preparat ten nie został uwzględniony w ww. wytycznych ESMO. Jednocześnie, z początkiem marca 2021 r., jeszcze przed finalizacją europejskiej rejestracji ozymertynibu do stosowania w leczeniu adjuwantowym, preparatowi temu przyznano najwyższą możliwą ocenę w kategorii terapii onkologicznych prowadzących do wyleczenia, tj. wynik „A” według algorytmu MCBS (ang. <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>) [62]. Jest to pierwszy taki przypadek w terapii nowotworów klatki piersiowej.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych</i></p> <p><i>I: Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II: Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III: Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V: Badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji</i></p> <p><i>A: Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B: Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>D: Umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; generalnie nierekomendowany.</i></p> <p><i>E: Silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; nigdy nierekomendowany.</i></p>
<p>Wielka Brytania</p>	<p><i>National Institute of Clinical Excellence</i></p>	<p><u>Postępowanie terapeutyczne w niedrobnokomórkowym raku płuca z intencją wyleczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z nowotworem w stadium zaawansowania II lub III, niekwalifikującym się do resekcji lub w przypadku braku zgody pacjenta na zabieg chirurgiczny należy rozważyć chemioradioterapię. Należy oszacować bilans potencjalnych korzyści w zakresie przeżywalności względem ryzyka dodatkowej toksyczności.

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
	<p>(NICE) 2019 [40]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chorym z nowotworem w stadium T1a-4, N1-2, M0 oraz w dobrym stopniu sprawności ogólnej (0 lub 1 według WHO) należy zaproponować pooperacyjną chemioterapię. • U chorych z nowotworem w stadium T2b-4, N0, M0, wielkością guza >4 cm oraz w dobrym stanie sprawności ogólnej (0 lub 1 według WHO) należy rozważyć pooperacyjną chemioterapię. • W ramach chemioterapii adjuwantowej rekomendowane jest stosowanie schematu opartego na cisplatynie. • U pacjentów z nowotworem w stadium I-II niekwalifikującym się do chirurgicznej resekcji, nie należy stosować leczenia neoadjuwantowego (za wyjątkiem udziału w badaniu klinicznym). • W przypadku chemioterapii adjuwantowej należy przedyskutować z pacjentem korzyści i ryzyko takiego leczenia. • U chorych z nowotworem potencjalnie resekcyjnym w stadium IIIA-N2, którzy mogą być poddani zabiegowi chirurgicznemu i są wystarczająco sprawni ogólnie do terapii multimodalnej, należy rozważyć chemioradioterapię wraz z resekcją. Zabieg chirurgiczny powinien być przeprowadzony po 3-5 tygodniach od zastosowania chemioradioterapii. <p>Zasadność stosowania ozymertynibu w adjuwantowym leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mEGFR po doszczętnej resekcji jest aktualnie analizowana przez ekspertów z NICE. Przewidywany termin publikacji rekomendacji: 22 wrzesień 2021 [55].</p>
<p>Hiszpania</p>	<p><i>Spanish Society of Medical Oncology</i> (SEOM) 2018 [41]</p>	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I–III</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku chemioterapii adjuwantowej po całkowitej resekcji nowotworu w stadium zaawansowania II-III, dane dotyczące przeżycia całkowitego ograniczone są do chemioterapii opartej na cisplatynie. • U chorych z nowotworem w stadium II po całkowitej resekcji, standardem postępowania pooperacyjnego są 4 cykle chemioterapii z cisplatyną [I, A]. • Chorzy z nowotworem w stopniu I nie odnoszą korzyści klinicznych z adjuwantowej chemioterapii, za wyjątkiem tych pacjentów, u których wielkość guza wynosi >4 cm [I, C]. • U chorych starszych można rozważyć chemioterapię adjuwantową opartą na związkach platyny. • Pooperacyjna radioterapia (PORT) nie jest wskazana u chorych z nowotworem w stadium zaawansowania I-II po doszczętnej resekcji guza [I, AII, A]. • U chorych z nowotworem w stadium III po doszczętnej resekcji (R0), rekomendowane jest zastosowanie 4 cykli chemioterapii adjuwantowej opartej na związkach platyny (preferowana jest terapia dwulekowa z cisplatyną) [I, A].

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> U chorych z potencjalnie resekcyjnym nowotworem w stadium III, optymalna strategia leczenia pozostaje niejasna. Badania III fazy oraz wyniki meta-analiz wskazały na przewagę terapii indukcyjnej przed zabiegiem chirurgicznym względem samej operacji. Mimo, że w badaniach klinicznych nie ustalono optymalnego schematu chemioterapii, rekomendowane jest leczenie oparte na cisplatynie.
USA/ Kanada	<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ Cancer Care Ontario (CCO) 2017 [44]</i>	<p><u>Leczenie adjuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I-III</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych z nowotworem w stadium IA stosowanie adjuwantowej chemioterapii nie jest rekomendowane [ryzyko przewyższa korzyści; jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja: silna]. W stadium zaawansowania nowotworu IB nie jest rekomendowane rutynowe stosowanie chemioterapii opartej na cisplatynie [u każdego pacjenta zalecane jest pooperacyjne, mulimodalne oszacowanie korzyści oraz ryzyka związanego z chemioterapią adjuwantową; jakość dowodów: pośrednia; rekomendacja: umiarkowanie silna]. U chorych z nowotworem w stadium IIA/B oraz IIIA rekomendowane jest stosowanie chemioterapii adjuwantowej opartej na cisplatynie [korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; rekomendacja: silna].
Australia	<i>Cancer Council Australia 2015 [45]</i>	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I-III</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z operacyjnym nowotworem w I stadium zaawansowania, rekomendowana jest resekcja chirurgiczna. Stereotaktyczna radioterapia ablacyjna może być uzasadnioną opcją dla pacjentów niewyrażających zgody na zabieg chirurgiczny lub u których lobektomia wiąże się z wysokim ryzykiem [D]. Po całkowitej resekcji nowotworu w stadium I, pooperacyjna radioterapia nie jest rekomendowana [A]. Chemioterapia neoadjuwantowa nie jest standardowym postępowaniem u chorych z operacyjnym nowotworem z stadium IA oraz IB [B]. Pooperacyjna chemioterapia adjuwantowa nie jest rekomendowana u chorych z operacyjnym nowotworem w stadium IA [B]. U wszystkich pacjentów z operacyjnym nowotworem w stadium IB rekomendowana jest adjuwantowa chemioterapia oparta na związkach platyny [B]. Po całkowitej resekcji nowotworu w stadium II, pooperacyjna radioterapia nie jest rekomendowana [A]. Chemioterapia przed resekcją chirurgiczną może być rozważona u pacjentów z operacyjnym nowotworem w stadium II [B]. Chemioterapia (3-4 cykle schematu opartego na platynie) przed resekcją chirurgiczną w stadium II może być rozważona u wybranych pacjentów, u których mało prawdopodobne jest zastosowanie tej terapii jako adjuwantowej [B]. Pacjenci po całkowitej resekcji nowotworu w stadium II powinni otrzymać 3-4 cykle chemioterapii adjuwantowej opartej na cisplatynie [A]. Zastosowanie cisplatyny w skojarzeniu z winorelbina jest najlepiej przebadanym schematem, który wykazał skuteczność kliniczną.

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w dobrym stanie sprawności ogólnej (1 lub 2 według WHO) oraz po całkowitej resekcji nowotworu w stadium III powinni otrzymać adjuwantową chemioterapię opartą na cisplatinie [A]. <p><i>Kategorie rekomendacji</i></p> <p><i>A: Dowody naukowe zapewniające wiarygodność wytycznych.</i></p> <p><i>B: Dowody naukowe zapewniające wiarygodność wytycznych w większości przypadków.</i></p> <p><i>C: Dowody naukowe wystarczające do rekomendacji ale przy wdrożeniu wytycznych należy zachować szczególną uwagę.</i></p> <p><i>D: Dowody naukowe słabej jakości i rekomendację należy traktować ostrożnie.</i></p>

EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EGFR-TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu. Zidentyfikowane wytyczne opracowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [38] oraz *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre* (KCE) [42] zostały opublikowane odpowiednio w 2014 oraz 2013 roku, stąd też nie zostały uwzględnione w niniejszej tabeli.

Standardem postępowania u zdecydowanej większości chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III jest resekcja guza pierwotnego z pooperacyjną chemioterapią. W tym stadium zaawansowania nowotworu jest to postępowanie z intencją wyleczenia.

Światowe i polskie wytyczne praktyki klinicznej pozostają zgodne z zakresie zasadności:

- adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie, najczęściej w skojarzeniu z winorelbina u chorych z nowotworem w stopniu zaawansowania II i III [33], [39], [40], [41], [43], [44], [45], [47],
- rozważenia adjuwantowej chemioterapii u chorych po resekcji w stadium IB przy wielkości guza >4 cm [39], [40], [41], [43], [45].

W najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [43] oraz *National Cancer Institute* (NCI) [47] opublikowanych w 2021 roku podkreślono, **że chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa z mutacją w genie *EGFR* i po całkowitej resekcji guza poddani leczeniu uzupełniającemu za pomocą ozymertynibu odnoszą korzyści kliniczne w postaci istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby. W związku z powyższym, stosowanie ozymertynibu jest rekomendowane w analizowanej populacji pacjentów poddanych całkowitej resekcji nowotworu w stadium IB-IIIa, którzy otrzymali adjuwantową chemioterapię lub nie kwalifikują się do stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny.**

Brak rekomendacji odnośnie stosowania ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu w pozostałych wytycznych postępowania terapeutycznego niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania, opublikowanych przed 2020 rokiem wynika z braku ich aktualizacji po rejestracji produktu leczniczego Tagrisso® dokonanej w grudniu 2020 roku (Stany Zjednoczone) oraz kwietniu 2021 roku (Unia Europejska).

Ponieważ wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO) opublikowane zostały w 2017 roku [39], tj. przed rejestracją ozymertynibu do stosowania w leczeniu adjuwantowym u chorych na raka płuca, preparat ten nie został w nich uwzględniony. Należy jednocześnie podkreślić, że z początkiem marca 2021 r., **jeszcze przed finalizacją europejskiej rejestracji ozymertynibu, molekuła tej przyznano najwyższą możliwą ocenę tj. wynik „A” w kategorii terapii onkologicznych prowadzących do wyleczenia według algorytmu MCBS (ang. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*).** Oznacza to, że **stosowanie ozymertynibu cechuje się wysokim poziomem korzyści klinicznych jako terapii, której celem jest wyleczenie nowotworu [62].**

2.11. 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.

Ponadto:

- w podejściu do adjuwantowego leczenia raka płuca nie dokonano postępu od ponad 15 lat,
- dopuszczenie do stosowania nowych leków w ostatnim czasie poprawiło wyniki leczenia paliatywnego, jednak rozpoznanie raka płuca nawet we wczesnym stadium zaawansowania nadal stanowi jedno z największych wyzwań w dziedzinie onkologii,
- wystąpienie nawrotu choroby u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium zaawansowania jest relatywnie częste, niezależnie od zastosowania pooperacyjnej chemioterapii. Wskaźniki 5-letnich nawrotów różnią się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, począwszy od 45% w stadium IB do 62% oraz 76%, odpowiednio u chorych z nowotworem w stadium II oraz III [36], a mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby po zabiegu resekcji i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej wynosi tylko 48 miesięcy [37],
- szacuje się, że w przebiegu choroby u około 41% pacjentów wystąpią przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, które istotnie pogarszają rokowania i przeżywalność chorych [37],
- chorzy po leczeniu nowotworu we wczesnym stadium zaawansowania bardzo często odczuwają tzw. lęk przed nawrotem (ang. *Fear of Cancer Recurrence*; FCR), który pogarsza jakość życia, a także utrudnia codzienne funkcjonowanie i powrót do pełnienia ról społecznych.

U pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca istnieje zatem silna potrzeba wdrożenia do praktyki klinicznej metody leczenia, która istotnie wydłuży czas przeżycia wolny od choroby, a w niektórych przypadkach pozwoli nawet na całkowite wyleczenie i zapobiegnie kolejnym liniom leczenia.

Wysoce pożądane jest także zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu, jak i ograniczona toksyczność terapii, co przy dodatkowej możliwości doustnego stosowania wpłynie na poprawę jakości życia chorych.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®; tabletki powlekane) w monoterapii, leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delekcji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu - *EGFR* [2].

Pozostałe wskazania do stosowania ozymertynibu obejmują:

- leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym *EGFR*,
- leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją T790M w genie kodującym *EGFR* [2].

We wnioskowanym wskazaniu, ozymertynib został zarejestrowany przez *European Medicines Agency* (EMA) do stosowania w Unii Europejskiej w dniu 28 kwietnia 2021 roku. W Stanach Zjednoczonych, wskazania do stosowania ozymertynibu zostały rozszerzone o leczenie adjuwantowe przez agencję *Food and Drug Administration* (FDA) w dniu 18 grudnia 2020 roku.

Rejestracji produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po radykalnej resekcji guza w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR* dokonano na podstawie przełomowych i spektakularnych wyników badania klinicznego o akronimie ADAURA [46], [48].

Ozymertynib uzyskał najwyższą możliwą ocenę, tj. wynik „A” w kategorii terapii onkologicznych prowadzących do wyleczenia, według algorytmu ESMO-MCBS (ang. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*). Oznacza to, że stosowanie ozymertynibu wiąże się z wysokim poziomem korzyści klinicznych jako terapii, której celem jest wyleczenie nowotworu [62].

3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA OZYMERTYNIBU

Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 2 lutego 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].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) nadała ozymertynibowi w 2014 roku status leku sierocego, w terapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie *EGFR* [23].

Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *Tyrosine Kinase Inhibitor*; TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptors*; EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI.

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 niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M (pozorne IC50s 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 IC50s od 480 nM do 1,8 μ M wobec ufosforylowanego EGFR). Podanie ozymertynibu doustnie *in vivo* 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 transgenicznych [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.

Szczegółowe dane dotyczące ozymertynibu odnoszące się między innymi do grupy farmakoterapeutycznej, dawkowania, przeciwwskazań do stosowania, środków ostrożności, numerów pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla ozymertynibu (Tagrisso®, tabletki powlekane) przedstawiono w Aneksie.

3.2. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA ORAZ BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA OZYMERTYNIBU W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po doszczętnym leczeniu chirurgicznym i z mutacją w genie *EGFR*

oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy prowadzonym z podwójnym zamaskowaniem o akronimie ADAURA [48].

Do badania kwalifikowano pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IB- IIIA (według AJCC edycja 7.) oraz rozpoznaniem mutacji w genie *EGFR* (Ex19del lub L858R).

Pacjenci zostali zrandomizowani w proporcji 1:1 do:

- grupy badanej otrzymującej ozymertynib w dawce 80 mg na dobę (n=339),
- grupy kontrolnej, w której podawani placebo (n=343)

po rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym i otrzymaniu standardowej chemioterapii uzupełniającej. Pacjenci nieotrzymujący standardowej chemioterapii uzupełniającej zostali zrandomizowani w ciągu 10 tygodni od zabiegu chirurgicznego, natomiast pacjenci otrzymujący chemioterapię uzupełniającą – w ciągu 26 tygodni od zabiegu chirurgicznego.

Leczenie stosowano do wystąpienia nawrotu choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez 3 lata.

Głównym punktem końcowym badania była skuteczności mierzona parametrem przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*; DFS) ocenianego przez badaczy w populacji z nowotworem w stopniu zaawansowania II-III A. Dodatkowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od choroby u całkowitej populacji z nowotworem w stopniu zaawansowania IB-III A.

W badaniu ADAURA wykazano, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do podawania placebo wiązało się z:

- u chorych z nowotworem stadium zaawansowania II-III A;

- istotną statystycznie i klinicznie redukcją o 83% ryzyka nawrotu choroby lub zgonu (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 19,6 miesięcy; HR=0,17; 99,06% CI: 0,11; 0,26; $p<0,001$),
- większym odsetkiem pacjentów wolnych od choroby (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który w grupie badanej oraz kontrolnej wynosił odpowiednio: 97,2% i 60,8% w 12. miesiącu, 89,5% i 43,6% w 24. miesiącu oraz 78,3% i 27,9% w 36. miesiącu od rozpoczęcia badania,
- istotną statystycznie redukcją o 60% ryzyka zgonu (HR=0,40; 95% CI: 0,18; 0,89; $p=0,0244$),
- większym odsetkiem pacjentów żyjących (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który w grupie badanej oraz kontrolnej wynosił odpowiednio: 100,0% i 92,6% w 24. miesiącu oraz 91,7% i 89,0% w 36. miesiącu od rozpoczęcia badania,
- istotną statystycznie i klinicznie redukcją o 86% ryzyka nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub zgonu; HR=0,14; 95% CI: 0,07; 0,27; $p<0,0001$),

- większym odsetkiem pacjentów wolnych od nawrotu choroby w OUN (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera) w grupie badanej oraz kontrolnej wynosił odpowiednio: 98,8% i 79,7% w 24. miesiącu od rozpoczęcia badania,
- w ogólnej populacji chorych z nowotworem w stadium zaawansowania IB-III;
- istotną statystycznie i klinicznie redukcją o 80% ryzyka nawrotu choroby lub zgonu (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 27,5 miesiący; HR=0,20; 99,06% CI: 0,15; 0,27; p<0,0001),
 - większym odsetkiem pacjentów wolnych od choroby (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który w grupie badanej oraz kontrolnej wynosił odpowiednio: 97,4% i 68,5% w 12. miesiącu, 89,1% i 52,4% w 24. miesiącu oraz 78,9% i 40,0 % w 36. miesiącu od rozpoczęcia badania,
 - redukcją o 52% ryzyka zgonu (HR=0,48; 95% CI: 0,23; 1,02; p=0,0553),
 - większym odsetkiem pacjentów żyjących (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który w grupie badanej oraz kontrolnej wynosił odpowiednio: 99,6% i 94,7% w 24. miesiącu oraz 93,9% i 91,8% w 36. miesiącu od rozpoczęcia badania,
 - istotną statystycznie redukcją o 80% ryzyka konieczności zastosowania pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 39,8 miesiący; HR=0,20; 95% CI: 0,14; 0,27; p<0,0001),
 - istotną statystycznie redukcją o 75% ryzyka konieczności zastosowania drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 48,2 miesiący; HR=0,25; 95% CI: 0,16; 0,41; p<0,0001),
 - istotną statystycznie redukcją o 76% ryzyka progresji choroby lub zgonu (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 48,2 miesiący; HR=0,24; 95% CI: 0,14; 0,41; p<0,0001),
 - istotną statystycznie i klinicznie redukcją o 82% ryzyka nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub zgonu; HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,33; p<0,0001),
 - większym odsetkiem pacjentów wolnych od nawrotu choroby w OUN (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który w grupie badanej oraz kontrolnej wynosił odpowiednio: 98,0% i 85,0% w 24. miesiącu od rozpoczęcia badania.

Korzyści kliniczne adjuwantowej terapii za pomocą ozymertynibu obserwowano konsekwentnie we wszystkich określonych *a priori*, analizowanych podgrupach pacjentów, bez względu na stadium zaawansowania klinicznego nowotworu, wcześniejszego stosowania chemioterapii, jak i w podgrupach wyodrębnionych ze względu na grupę etniczną, wiek, płeć i rodzaj mutacji w genie *EGFR* (Ex19Del lub L858R).

Należy podkreślić, że **badanie ADAURA jest pierwszą próbą kliniczną, w której wykazano korzyści kliniczne zastosowanego leczenia w grupie pacjentów z nowotworem w stadium IB; sama chemioterapia adjuwantowa takiej korzyści nie przynosi** (por. Wytyczne praktyki klinicznej rozdz. 2.10.).

Leczenie ozymertynibem było dobrze tolerowane, a jego profil bezpieczeństwa był spójny z obserwacjami we wcześniejszych badaniach oceniających efekty kliniczne preparatu u chorych z zaawansowanym i uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, jak i w badaniach post-marketingowych.

Mimo, że częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych była wyższa w grupie badanej niż w grupie placebo, większość raportowanych zdarzeń niepożądanych nie była poważna i cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia oraz nie prowadziła do przerwania terapii. Zdecydowana większość zdarzeń/ działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia została określona jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem.

W badaniu ADAURA jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HR-QoL) oceniano przy pomocy kwestionariusza *Short Form (36) Health Survey*. Ogólnie jakość życia warunkowana stanem zdrowia była utrzymana w obu grupach przez okres do 30 miesięcy, przy czym u co najmniej 70% pacjentów z chorobą w stopniu zaawansowania II-III nie wystąpiło klinicznie znaczące pogorszenie składowej kwestionariusza SF-36 dotyczącej stanu fizycznego lub zgon (70% vs 76%, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej) oraz składowej SF-36 dotyczącej stanu umysłowego lub zgonu (70% vs 71%).

W sytuacji kiedy od ponad 15 lat nie dokonano istotnego postępu odnośnie adjuwantowego leczenia raka płuca, wyniki raportowane w badaniu ADAURA są spektakularne i bezprecedensowe. Zastosowanie ozymertynibu zmniejszyło ryzyko nawrotu raka płuca lub zgonu pacjentów o 80%, podczas gdy podanie klasycznej chemioterapii obniża to ryzyko zaledwie o 5%.

Mediana czasu przeżycia bez choroby nie została osiągnięta w grupie badanej otrzymującej ozymertynib, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 28 miesięcy, przy czym przewidywany czas przeżycia wolny od choroby w wyniku terapii ozymertynibem wynosi ponad 6 lat.

Mimo, że większość pacjentów poddana adjuwantowemu leczeniu ozymertynibem nie doświadczyła nawrotu choroby, u tych chorych, u których wystąpił nawrót był on ograniczony miejscowo lub regionalnie, co nadal stwarza możliwość zastosowania skutecznego leczenia operacyjnego i wiąże się ze zdecydowanie lepszym rokowaniem niż w przypadku przerzutów odległych, w tym do ośrodkowego układu nerwowego. Co więcej,

zastosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym wiązało się z redukcją ryzyka progresji w obrębie OUN lub zgonu o 82%, a chorzy bez zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w momencie nawrotu choroby wykazują dłuższe przeżycie niż pacjenci z przerzutem do OUN.

W przypadku zastosowania ozymertynibu w leczeniu adjuwantowym stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny, a unikalne wyniki terapii zdają się odpowiadać na niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie leczenia operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR*.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej tj. ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w leczeniu uzupełniającym u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR*, po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, 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 [24] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [25], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

Według zapisu w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku, w ramach przedłożonej analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [25], podobnie, komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku [24] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 1 września 2021 roku [22], w ramach katalogu chemioterapii, w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) refundowane ze środków publicznych w Polsce są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid*, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotidum, metotreksat, mitomycyna, oktreatyd, 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 i gefitynib (w ramach I lub II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR*) [22].

Leki stosowane w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” obejmują afatynib i dakomitynib w przypadku potwierdzenia mutacji w genie *EGFR*, a także: kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1), alektynib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib (rearanżacja genów ALK), pembrolizumab (ekspresja PD-L1; wykluczenie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów ALK i ROS1), niwolumab, atezolizumab (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1; wykluczenie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu ALK), nintedanib oraz durwalumab (w leczeniu konsolidującym).

Zastosowanie ww. leków ukierunkowanych molekularnie w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego ograniczone jest do nowotworu miejscowo zaawansowanego (stopień III, gdy niemożliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stadium uogólnionego (stopień IV).

Z kolei, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I oraz II oraz u wybranych chorych w stopniu III standardowym postępowaniem jest doszczętna resekcja guza pierwotnego, a następnie dwulekowa chemioterapia adjuwantowa oparta na cisplatinie (najczęściej w skojarzeniu z winorelbina), która jest leczeniem z wyboru u pacjentów z nowotworem w stopniu zaawansowania II i III [33], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [47], a którą należy rozważyć u chorych po resekcji w stadium IB przy wielkości guza >4 cm [39], [40], [41], [43], [45].

W badaniu rejestracyjnym ADAURA w pełni odwzorowano powyższe wytyczne, na co wskazuje charakterystyka wejściowa chorych w tym badaniu w zakresie odsetka pacjentów, którzy przed randomizacją przyjmowali standardową chemioterapię adjuwantową:

- w stadium II i IIIA zdecydowana większość chorych, tj. 76% oraz
- w stadium IB zaledwie 26%.

W badaniu ADAURA **chemioterapia adjuwantowa przeprowadzana była u wszystkich pacjentów, u których była ona wskazana**. U części pacjentów z grupy badanej oraz grupy

kontrolnej leczenie podtrzymujące ozymertynibem poprzedzone było chemioterapią adjuwantową. W protokole badania ADAURA występuje stwierdzenie „*With or Without Adjuvant Chemotherapy*” jako definiujące stan kliniczny będący przedmiotem badania w momencie. Uczestnicy badania poddawani byli randomizacji dopiero po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej.

Rozpatrywane wskazanie do stosowania leku Tagrisso® zostało zarejestrowane na podstawie wyników badania ADAURA. Tym samym należy przyjąć, że odnosi się wyłącznie do stanu klinicznego określającego zakończenie wszystkich zalecanych i niezbędnych terapii przeprowadzanych po zabiegu resekcji chirurgicznej, w tym również chemioterapii adjuwantowej u chorych, u których jest ona wymagana.

Mając na uwadze powyższe, należy przyjąć, że w obu ramionach badania u wszystkich chorych, u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte, a chemioterapia adjuwantowa jest wyłącznie składnikiem standardowej opieki medycznej wśród niektórych pacjentów po zabiegu resekcji chirurgicznej, która jest przeprowadzana przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego ozymertynibem, co dyskwalifikuje tym samym chemioterapię z roli potencjalnego komparatora dla ozymertynibu w przedkładanych analizach.

Należy dodatkowo zwrócić uwagę na fakt, iż wytyczne kliniczne (m.in. *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [43] oraz *European Society of Medical Oncology* (ESMO) [39], [62] nie odnoszą się do stosowania leczenia podtrzymującego ozymertynibem w kontekście zastępowania chemioterapii adjuwantowej. Obydwa aspekty standardowej opieki pacjenta z NDRP i mutacjami w genie *EGFR* są wyraźnie rozdzielone. Co więcej brak jest dowodów naukowych odnośnie skuteczności schematu terapeutycznego wykluczającego w swojej sekwencji chemioterapię adjuwantową w sytuacji gdy jest to nieuzasadnione klinicznie, w związku z czym takie podejście byłoby całkowicie nieuprawnione.

Należy podkreślić, że dotychczas brak było zarejestrowanych terapii ukierunkowanych molekularnie wskazanych w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem płuca i mutacją w genie *EGFR*, a ozymertynib stanowi pierwszy i zarazem jedyny zarejestrowany preparat tego rodzaju w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując, najbardziej odpowiednią interwencją alternatywną (komparatorem) do porównania z produktem leczniczym Tagrisso® (ozymertynib) stosowanym we wnioskowanym wskazaniu w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej będzie placebo/ obserwacja.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia adjuwantowego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia wolny od choroby (ang. *disease-free survival*; DFS),
 - wskaźnik przeżyć wolnych od choroby w określonych punktach czasowych okresu obserwacji,
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OR),
 - czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST),
 - czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST),
 - rodzaj nawrotu choroby (lokalny/regionalny lub odległy),
 - umiejscowienie zmian nawrotowych,
 - rodzaj kolejnych terapii (w tym, zabieg chirurgiczny, radioterapia, zastosowanie leków przeciwnowotworowych),
 - stan sprawności ogólnej według klasyfikacji WHO,
 - czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS),
 - zgon z jakichkolwiek przyczyn,
 - jakość życia warunkowana stamem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-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 (≥ 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, konieczność objęcia badaniem dużej grupy pacjentów, 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 rosnąca wraz z czasem trwania badania liczba zgonów niezwiązanych z nowotworem.

Zastosowanie w badaniach klinicznych innych markerów zamiast całkowitego czasu przeżycia, wymagających krótkiego czasu do wystąpienia określonego zdarzenia, mogłoby pozwolić na:

- wczesne wykazanie, czy oceniana terapia jest skuteczna,
- wykazanie silniejszego wpływu badanej interwencji, niż wpływ, który mógłby być wykazany w przypadku użycia OS bez wpływu na wyniki zastosowanych kolejnych linii leczenia,
- zmniejszenie wymaganej liczebności badanej grupy,
- skrócenie czasu trwania badania klinicznego, a przez to ostatecznie na zmniejszenie jego kosztów.

Odpowiednim surogatem (wskaźnikiem zastępczym) dla czasu przeżycia całkowitego w badaniach dotyczących efektów leczenia nowotworów we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego może być czas przeżycia wolny od choroby (ang. *disease-free survival*; DFS).

Czas przeżycia wolny od choroby (DFS) będący pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu klinicznym ADAURA, definiowany był jako czas przeżycia od randomizacji do momentu nawrotu nowotworu lub zgonu. Nawrót choroby stwierdzano w przypadku potwierdzenia nawrotu w badaniu obrazowym za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego oraz/lub identyfikacji patologicznych zmian w biopsji [48].

W opracowaniu [49] poddano re-analizie dane z badań klinicznych uwzględnionych w 5 meta-analizach dotyczących stosowania chemioterapii i/lub radioterapii u pacjentów z operacyjnym i miejscowo zaawansowanym rakiem płuca.

W badaniu wykazano silną korelację pomiędzy wskaźnikiem zastępczym tj. czasem przeżycia wolnym od choroby (DFS) lub czasem przeżycia wolnym od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS), a prawdziwym, jakim był czas przeżycia całkowitego (OS). Potwierdzono, że 89-99% zmienności we wpływie leczenia na przeżycie całkowite może być przewidziane za pomocą parametru DFS lub PFS. Wyniki walidacji krzyżowej potwierdziły dokładność uzyskanego efektu leczenia na podstawie DFS względem oczekiwanego wpływu terapii na przeżycie całkowite [49].

Wysokiej jakości dowody naukowe potwierdziły, że czas przeżycia wolny od choroby jest zasadnym surogatem przeżycia całkowitego w badaniach oceniających efekty kliniczne chemioterapii adjuwantowej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, a czas przeżycia wolny od progresji stanowi dobry wskaźnik zastępczy w ocenie skuteczności chemioterapii i radioterapii u chorych z nowotworem w stadium zaawansowania miejscowego [49].

Podsumowując, czas przeżycia wolny od choroby (DFS) jest czynnikiem predykcyjnym głównego punktu końcowego, jakim jest OS i w pełni uwzględnia wpływ leczenia na ostateczny punkt końcowy.

W randomizowanych badaniach klinicznych, punkty końcowy taki jak DFS jest w mniejszym stopniu niż OS obciążony błędem wynikającym z zastosowania kolejnych terapii po przerwaniu leczenia preparatem

badanym czy zjawiskiem *cross-over* w ramach badania o długim okresie obserwacji, a tym samym stanowi bardziej dokładny wskaźnik w porównaniu ocenianych terapii.

Zarówno eksperci z *European Society of Medical Oncology*, jak i *American Society of Clinical Oncology* uwzględniają parametr DSF (gdy dane dla OS są niedostępne) w trakcie oceny efektywności terapii adjuwantowych oraz neo-adjuwantowych [49].

Ponieważ zależność między FDS a OS została udokumentowana w przypadku leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, a także raka okrężnicy oraz raka żołądka, coraz częściej parametr DFS jako istotny z punktu widzenia pacjenta, niezależnie od predykcji przeżycia całkowitego, jest brany pod uwagę przez organy regulacyjne i agencje oceny technologii medycznych, takie jak: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss* (IQWiG/ G-BA), *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) oraz *Food and Drug Administration* (FDA) [49].

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

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM U CHORYCH Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ W GENIE *EGFR* PO DOSZCZĘTNYM LECZENIU OPERACYJNYM

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

Przeszukano stronę internetową Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [52] w celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (ozymertynibu) stosowanej w leczeniu uzupełniającym u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie *EGFR* po doszczętnym leczeniu operacyjnym i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej.

Tabela 17. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania (stan na: marzec 2022).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca	Brak opinii [52]	Brak opinii [52]	Brak rekomendacji [52]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Aktualnie (marzec 2022 r.) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie wydała żadnych opinii ani rekomendacji odnośnie stosowania i finansowania ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w leczeniu uzupełniającym u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w *EGFR*, po doszczętnej resekcji chirurgicznej oraz ewentualnej chemioterapii adjuwantowej.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPATORY W ŚWIETLE 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) stosowanej w leczeniu uzupełniającym u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie *EGFR* po doszczętnym leczeniu operacyjnym i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej.

Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania (stan na: marzec 2022).

Agencja	Decyzja	Data wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Brak rekomendacji dla wnioskowanego wskazania [53].	-
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	<p>W marcu 2021 do agencji CADTH wpłynął wniosek o rozpatrzenie finansowania ozymertynibu stosowanego w leczeniu adjuwantowym u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III po doszczętnej resekcji guza z mutacjami w genie <i>EGFR</i> typu delekcji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) [54].</p> <p>Według opinii opublikowanej w styczniu 2022 r., agencja CADTH w pełni rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso® we wnioskowanym wskazaniu przez okres 3 lat leczenia w przypadku jego ordynacji przez lekarza onkologa z</p>	Styczeń 2022

Agencja	Decyzja	Data wydania decyzji
	doświadczeniem w leczeniu NDRP oraz pod warunkiem redukcji ceny leku [65].	
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	<p>W lutym 2021 do agencji NICE wpłynął wniosek o dokonanie oceny efektywności klinicznej oraz kosztowej ozymertynibu stosowanego w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> [55].</p> <p>W opinii opublikowanej w styczniu 2022 r. agencja NICE rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach NHS preparatu Tagrisso® we wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - okres leczenia będzie wynosił 3 lata lub krócej w przypadku nawrotu choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności - producent będzie dostarczał lek zgodnie z porozumieniem o kontrolowanym dostępie [66]. 	Styczeń 2022
Scottish Medicines Consortium (SMC)	<p>Agencja SMC uważa za zasadne finansowania ze środków publicznych w ramach NHS Scotland produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-IIIa z mutacją w genie <i>EGFR</i> (Ex19del lub L858R). Ograniczeniem ww. rekomendacji jest okres leczenia nieprzekraczający 3 lat.. [56], [67]</p>	listopad 2021
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	<p>Agencja AWMSG nie przeprowadza oceny zasadności stosowania i finansowania ze środków publicznych w ramach <i>NHS Wales</i> ozymertynibu w leczeniu adjuwantowym u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i> ze względu na rekomendację agencji NICE (stan na: marzec 2022 r.) [57].</p>	-
National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland	<p>Na stronie internetowej agencji NCPE podano informację, że w styczniu 2022 r. zaplanowane były konsultacje przed wydaniem odpowiednich rekomendacji w zakresie stosowania i finansowania produktu leczniczego Tagrisso® we wnioskowanym wskazaniu [58].</p>	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	<p>Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso® we wnioskowanym wskazaniu. W opinii podkreślono, że pacjenci mogą być leczeni ozymertynibem do czasu nawrotu choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności ale nie dłużej niż 3 lata. Ponadto, Komitet oczekuje na dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania ADAURA (przewidywana data udostępnienia wyników 2023) [59], [68].</p>	Styczeń 2022
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Brak rekomendacji [60].	-
Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)	Brak rekomendacji [61].	-

EGFR – gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

Spośród światowych agencji oceny technologii medycznych, na zasadność stosowania i finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa po doszczętnej resekcji guza z mutacjami w genie *EGFR* (delecja w egzonie 19 lub substytucja w egzonie 21) wskazały: kanadyjska CADTH [65], brytyjska NICE [66], szkocka SMC [67] oraz francuska HAS [68]. We wszystkich ww. rekomendacjach finansowych podkreślono ograniczenie czasu leczenia ozymertynibem do 3 lat.

Do tej pory (marzec 2022) agencje takie jak: australijska PBAC [53], niemiecka G-Ba [60] oraz szwedzka SBU [61] nie wydały opinii dotyczących finansowania ozymertynibu stosowanego w ramach leczenia adjuwantowego u chorych po doszczętej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR*.

Na stronie internetowej irlandzkiej agencji NCPE [58] podano informacje o rozpatrywaniu wniosku odnośnie zasadności stosowania i finansowania ze środków publicznych ozymertynibu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR*.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany przez Zamawiającego Program lekowy dotyczący zastosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR* po doszczętnym leczeniu operacyjnym i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej [dane nieopublikowane].
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynib).
- [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.
- [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> (czerwiec 2021).
- [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, Zaleska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(4): 199–211.
- [9] Rak płuca- standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Warszawa, maj 2015.
- [10] http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (czerwiec 2021)
- [11] <https://www.mp.pl/interna/table/B16.3.14-1>. (czerwiec 2021).
- [12] http://www.onkonet.pl/dp_klasyfikacja_tnm.php; http://www.onkonet.pl/dl_rakpluca2.php#menu52 (czerwiec 2021).
- [13] Domagała-Kulawik J. Rak płuca jako problem zdrowia publicznego. Public Health Forum 2015; 2: 133-139.
- [14] SEER <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (czerwiec 2021).
- [15] Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/> (czerwiec 2021).
- [16] 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.
- [17] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, i wsp. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209-249.
- [18] Kieszowska-Grudny A. Zaburzenia psychiczne u chorych na nowotwory – podejście kliniczne. OncoReview 2013; 3(2): 119-128.
- [19] Kruk A, Książek J. Analiza jakości życia chorych operowanych na raka płuca. Problemy Pielęgniarstwa 2017; 25(3): 161-167.
- [20] 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.
- [21] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Journal of Oncology 2014; 64(4): 331–335.
- [22] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r> (marzec 2022).
- [23] FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000CrossR.pdf (marzec 2022).
- [24] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku.
- [25] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (czerwiec 2021).
- [26] Raport „Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuc w Polsce” przygotowany na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca, 2018.
- [27] Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro. HealthQuest. Warszawa. Styczeń 2016.
- [28] Raport – sytuacja pacjenta z nowotworem płuca – aktualne wyzwania. Warszawa, Styczeń 2020.
- [29] Sprawozdanie z działalności NFZ za 2019 rok.
- [30] Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*. 2019; 85(1): 8, 1-16.
- [31] Globocan 2020; Poland.
- [32] Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:78985-78993.
- [33] Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, i wsp. Nowotwory płuca, opłucnej oraz śródpiersia. *Oncol Clin Pract* 2019; 15.
- [34] Didkowska J, Wojciechowska U, Śliwczyński A. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2, aktualizacja 14.04.2020, Warszawa 2019.
- [35] Cortés AA, Urquiza LC, Cubero JF. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(2):191–197.
- [36] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:3552-9.
- [37] Chouaid C, Danson S, Andreas S, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer* 2018;124:310-316.
- [38] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2014.
- [39] Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, i wsp. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv1–iv21.
- [40] Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122] Published: 28 March 2019.
- [41] Majem M, Juan O, Insa A, i wsp. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* 2019; 21: 3–17.
- [42] Wauters I, Robays J, Verleye L, i wsp. Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 206. D/2013/10.273/56.
- [43] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, i wsp. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(3):254–266.
- [44] Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, i wsp. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2960-2974.
- [45] Cancer Council Australia. Guidelines: Lung cancer/Treatment/Non small-cell/Summary of recommendations. https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations#Levels_of_evidence_and_grades_for_recommendations (marzec 2022)
- [46] Kulkarni AA, Naqash AR, Puri S, Dienstmann R. Is It Time to Implement Adjuvant Targeted Therapy in EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer? *JCO Precis Oncol*. 2021 Feb 17;5:PO.20.00460.
- [47] National Cancer Institute; <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> (marzec 2022).
- [48] Wu Y-L, Tsuboi M, He J, i wsp. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1711-23.
- [49] Harbeck N, Schneeweiss A, Thuss-Patience P, I wsp. Neoadjuvant and adjuvant end-points in health technology assessment in oncology. *European Journal of Cancer* 2021; 147: 40-50.

- [50] Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, i wsp. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):619-26.
- [51] Lee Y-H, Hu Ch-Ch, Humphris G. Screening for fear of cancer recurrence: Instrument validation and current status in early stage lung cancer patients. *Journal of the Formosan Medical Association* 119.6 (2020): 1101-1108.
- [52] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/> (wrzesień 2021).
- [53] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (marzec 2022).
- [54] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <https://www.cadth.ca/> (marzec 2022).
- [55] NICE, National Institute of Clinical Excellence; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10756> (marzec 2022).
- [56] SMC, Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (marzec 2022).
- [57] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group; <http://www.awmsg.org/> (marzec 2022).
- [58] National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland, <https://www.ncpe.ie/drugs/osimertinib-tagrisso/> (marzec 2022).
- [59] HAS, Haute Autorité de Santé; <https://www.has-sante.fr/portail/> (marzec 2022).
- [60] G-Ba, Gemeinsame Bundesausschuss (Federal Joint Committee); <https://www.g-ba.de/> (marzec 2022).
- [61] SBU, Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services; <http://www.sbu.se/sv/> (marzec 2022).
- [62] <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-241-1> (marzec 2022).
- [63] Amin MB, Edge S, Greene F, i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*: Springer International Publishing, 2017. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21388> (marzec 2022).
- [64] <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10756/documents/129> (lipiec 2021).
- [65] CADTH Reimbursement recommendation. Osimertinib (Tagrisso). January 2022.
- [66] NICE. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection. Technology appraisal guidance Published: 19 January 2022; www.nice.org.uk/guidance/ta761,
- [67] SMC No: SMC2383. Medicine: osimertinib (brand name: Tagrisso®). November 2021.
- [68] HAS. Commission de la Transparence. Osimertinib. Synthèse D'Avis 19 Janvier 2022.

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].	17
Tabela 3. Objawy raka płuca [3], [13].	21
Tabela 4. Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca (8. edycja, 2017 r.) [11], [63].	28
Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016 r.) [33].	29
Tabela 6. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z 7. oraz 8. edycją klasyfikacji AJCC [11], [12], [63].	30
Tabela 7. Szacunkowe wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce [7].	33
Tabela 8. Odsetki zdiagnozowanych przypadków oraz względne przeżycia 5-letnie w zależności od stadium zaawansowania raka płuca [14].....	34
Tabela 9. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego płuca (C34) w Polsce, w latach 2000-2018, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [15].	36
Tabela 10. Współczynniki zachorowalności na raka płuca (standaryzowane względem wieku) w Europie w 2020 roku [17].	38

Tabela 11. Jakość życia pacjentów z rakiem płuc leczonych systemowo lekami cytostatycznymi oceniana w poszczególnych domenach kwestionariuszy QLQ-C30 i QL-L13 [20].....	39
Tabela 12. Zestawienie wydatków bezpośrednich ponoszonych na leczenie raka płuca w Polsce przez NFZ w 2015 roku [4]. ...	42
Tabela 13. Główne świadczenia opieki zdrowotnej z udziałem liczby pacjentów oraz finansowania wykazywanymi dla rozpoznania „C34.X” [26].	43
Tabela 14. Liczba pacjentów oraz wielkość finansowania terapii „C34.X” w ramach programów lekowych w 2017 roku [26].....	43
Tabela 15. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) [22].....	48
Tabela 16. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-IIIa z mutacjami w genie <i>EGFR</i> (stan na: marzec 2022).....	56
Tabela 17. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania (stan na: marzec 2022).....	77
Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania (stan na: marzec 2022).	77
Tabela 19. Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuc wg Światowej Organizacji Zdrowia -WHO (ang. <i>World Health Organization</i>) z 2015 roku [5].....	84
Tabela 20. Skala sprawności według Zubroda/WHO/ECOG [10].....	85
Tabela 21. Metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania III-IV.....	86
Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynib).	91

Spis rysunków

Rysunek 1. Podstawowy podział histologiczny raka płuca [5].	16
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.....	23
Rysunek 4. Odsetek zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2018 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [15].....	34
Rysunek 5. Odsetek zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2018 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [15].	35
Rysunek 6. Metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, w zależności od stopnia zaawansowania, zaktualizowane z uwzględnieniem leków refundowanych w ramach programów lekowych w Polsce, na dzień 1 lipca 2021 [7], [22].....	45

9. ANEKS

9.1. TABELE DODATKOWE

Szczegółowa klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuca

Tabela 19. Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuc wg Światowej Organizacji Zdrowia - WHO (ang. *World Health Organization*) z 2015 roku [5].

Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuc według WHO
Gruzołakorak/rak gruczołowy (ADC – adenocarcinoma)
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> - tapetujący (<i>lepidic</i> ADC); - zrazikowy (<i>acinar</i> ADC); - brodawkowy (<i>papillary</i> ADC); - drobnobrodawkowy (<i>micropapillary</i> ADC); - lity (<i>solid</i> ADC) Warianty morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> - rak gruczołowy śluzowy naciekający (<i>invasive mucinous</i> ADC); - rak gruczołowy koloidowy (<i>colloid</i> ADC); - rak gruczołowy płodowy (<i>fetal</i> ADC); - rak gruczołowy jelitowy (<i>enteric</i> ADC).
Rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem (MIA – <i>minimally invasive</i> ADC)
<ul style="list-style-type: none"> - postać nieśluzowa; - postać śluzowa
Zmiany przedinwazyjne
<ul style="list-style-type: none"> - atypowy rozrost gruczołakowaty (<i>atypical adenomatous hyperplasia</i>; AAH) - rak gruczołowy <i>in situ</i> (<i>adenocarcinoma in situ</i>; AIS): postać nieśluzowa, postać śluzowa
Rak płaskonabłonkowy (SCC – <i>squamous cell carcinoma</i>)
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> - rogowaciejący (<i>keratinizing</i> SCC); - nierogowaciejący (<i>non-keratinizing</i> SCC); - bazaloidny (<i>basaloid</i> SCC);
Zmiany przedinwazyjne
<ul style="list-style-type: none"> - rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (<i>squamous cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokrynne (<i>neuroendocrine tumours</i>)
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> - rak drobnokomórkowy (<i>small cell carcinoma</i>; SCC) – postać złożona (<i>combined</i> SCC); - rak wielkokomórkowy neuroendokryny (<i>large cell neuroendocrine carcinoma</i>; LCNEC) – postać złożona (<i>combined</i> LCNEC); - rakowiaki (<i>carcinoid tumours</i>); - rakowiak typowy (<i>typical carcinoid</i>); - rakowiak atypowy (<i>atypical carcinoid</i>)
Zmiany przedinwazyjne
<ul style="list-style-type: none"> - rozlany samoistny rozrost komórek neuroendokrynych płuca (<i>diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia</i>; DIPNECH)
Rak wielkokomórkowy (<i>large cell carcinoma</i>)
Rak płaskonabłonkowo-gruczołowy (<i>adenosquamous carcinoma</i>)
Raki mięsakowate
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> - pleomorficzne (<i>pleomorphic carcinoma</i>); - wrzecionowatokomórkowe (<i>spindle cell carcinoma</i>); - olbrzymiokomórkowe (<i>giant cell carcinoma</i>); - mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>); - płucny blastoma (<i>pulmonary blastoma</i>)
Inne niesklasyfikowane raki
Główne postaci morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> - <i>lymphoepithelioma-like carcinoma</i>;

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuca według WHO

- *NUT-carcinoma*

Nowotwory z gruczołów ślinowych

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

Skala służąca do oceny stanu sprawności pacjentów z chorobą nowotworową

Tabela 20. Skala sprawności według Zubroda/WHO/ECOG [10].

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

9.2. LECZENIE ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Tabela 21. Metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania III-IV.

Stadium zaawansowania	Leczenie
<p>Stadium IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB</p>	<p>Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIA, u których nie można wykonać doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub z innych przyczyn, powinni otrzymać radioterapię lub radiochemioterapię według zasad obowiązujących w stopniu IIIB [33].</p> <p>Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii - wyłączna radioterapia. Radiochemioterapię, szczególnie równoczesną, można zastosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego (powyżej 10% wartości należnej) ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową.</p> <p>W ramach równoczesnej radiochemioterapii (postępowanie z wyboru) stosuje się cisplatynę (75-80 mg/m² - dzień 1.) w skojarzeniu z etopozydem (100-120 mg/m² - dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (30 mg/m² - dzień 1. i 8.).</p> <p>Stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii nie ma uzasadnienia [33].</p>
<p>Stadium IV</p>	<p>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.</p> <p>U chorych z aktywnymi 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 egzonach 18.-21. genu <i>EGFR</i>, a w następnej kolejności - obecność rearanzacji 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.</p> <p>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu <i>EGFR</i> i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub w uzasadnionych sytuacjach z karboplatiną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) [33].</p> <p>Pierwsza linia leczenia</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Paliatywną chemioterapię u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IV stadium zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0 lub 1 w skali WHO),

Stadium zaawansowania	Leczenie
	<ul style="list-style-type: none"> • należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, • nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego, • odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego, • możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>) w wersji 1.1. [33]. <p>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.</p> <p>W ramach chemioterapii stosuje się schematy dwulekowe zawierające cisplatynę w skojarzeniu z jednym z leków: etopozydem, winorelbina, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem. Czas trwania paliatywnej chemioterapii zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli) [3], [33].</p> <p><u>Terapie ukierunkowane molekularnie</u></p> <p>U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie <i>EGFR</i>, postępowaniem z wyboru jest obecnie stosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR: erlotynibu, gefitynibu, afatynibu lub ozymertynibu do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, uniemożliwiających ich dalsze podawanie.</p> <p>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 (wycięcie lub RT — szczególnie stereotaktyczna pod warunkiem możliwości jej zastosowania) [3], [26].</p> <p>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją genu <i>ALK</i> powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK. U tych chorych zalecane jest stosowanie kryzotylibu [3], [33].</p> <p>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.</p>

Stadium zaawansowania	Leczenie
	<p>Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych i niewielka korzyść kliniczna w połączeniu z wymienionymi zastrzeżeniami nie pozwalają na zalecanie stosowania bewacyzumabu w praktyce klinicznej [3].</p> <p><u>Immunoterapia</u></p> <p>Spośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną wartość w leczeniu raka płuca ma pembrolizumab (inhibitor PD-1). 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. Z kolei w przypadku niwolumabu nie wykazano znamiennych korzyści podczas leczenia pierwszej linii. Stosowanie immunoterapeutyków jest niezalecane w przypadku chorych z mutacją <i>EGFR</i> [3], [33].</p> <p><u>Druuga linia leczenia</u></p> <p>Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej.</p> <p>U wybranych chorych bez zaburzeń genów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć zastosowanie w drugiej linii leczenia docetakselu lub pemetreksedu. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej chemioterapii [3], [33].</p> <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie</u></p> <p>Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii jest uzasadnione jedynie u chorych z mutacją w genie <i>EGFR</i>. Jeśli w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać u pacjentów badanie w kierunku obecności mutacji T790 w egzonie 20. genu <i>EGFR</i> (biopsja płynna lub ponowne pobranie materiału tkankowego). U pacjentów z mutacją T790M, poprzednio leczonych inhibitorami <i>EGFR</i> 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” [22].</p> <p>W przypadku chorych z rearanżacją genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> uzasadnione jest stosowanie kryzotyminu (w Polsce dotychczas wskazanie dla kryzotyminu jest refundowane wyłącznie u chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i>). W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii przy użyciu kryzotyminu wysoką skuteczność wykazuje certynib (leczenie to obecnie nie jest w Polsce refundowane).</p>

Stadium zaawansowania	Leczenie
	<p>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], [33].</p> <p><u>Immunoterapia</u></p> <p>W przypadku drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) należy rozważyć zastosowanie immunoterapii lekami anty-PD-1 - niwolumabem lub pembrolizumabem [3].</p> <p><u>Radioterapia</u></p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii.</p> <p>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) [3].</p> <p><u>Leczenie przerzutów</u></p> <p>Leczenie przerzutów jest uzależnione od ich miejsca lokalizacji oraz ilości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 adrenalektomi 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,

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Stadium zaawansowania	Leczenie
	<ul style="list-style-type: none">• mnogie przerzuty do mózgu – najczęstszą metodą leczenia pozostaje napromieniowanie całego mózgu (ang. <i>whole-brain radiation therapy</i>, 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]. <p><u>Trzecia i kolejna linia leczenia</u></p> <p>Rekomendacje przedstawione w większości wytycznych klinicznych [3] 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 <i>EGFR</i> 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.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



9.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

W tabeli poniżej przedstawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej (Tagrisso®, ozymertynib).

Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynib).

Cecha	Interwencja wnioskowana - Tagrisso® (ozymertynib)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej; kod ATC: L01XE35
Mechanizm działania	Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i> , 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.
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Tagrisso® w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> 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), leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR, leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją delekcji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie EGFR.
Dawkowanie	Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu Tagrisso, należy potwierdzić lub wykluczyć obecność mutacji w genie EGFR (w przypadku rozważania leczenia uzupełniającego obecność mutacji w genie EGFR należy potwierdzić w materiale z guza natomiast w przypadku rozważania leczenia pacjentów z NDRP w miejscowym lub uogólnionym stadium zaawansowania mutację w EGFR należy potwierdzić w materiale z guza lub próbkach osocza) z użyciem walidowanej metody testowej. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę. Pacjenci otrzymujący produkt Tagrisso® w ramach leczenia uzupełniającego powinni otrzymywać ozymertynib do czasu wznowy choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Terapia z wykorzystaniem produktu Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym trwającym powyżej 3 lat nie była badana. Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP powinni otrzymywać leczenie produktem Tagrisso® do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. 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.

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana - Tagrisso® (ozymertynib)																		
	<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 style="text-align: center;">Tabela. Zalecana modyfikacje dawkowania produktu leczniczego Tagrisso® w związku z działaniami niepożądanymi.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #1a3d54; color: white;">Narząd docelowy</th> <th style="background-color: #1a3d54; color: white;">Działanie niepożądane^a</th> <th style="background-color: #1a3d54; color: white;">Dostosowanie dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Płuca</td> <td>Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) /zapalenie płuc</td> <td>Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">Serce</td> <td>Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG</td> <td>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> <tr> <td>Wydłużenie odstępu QTc z objawami ciężkich zaburzeń rytmu serca</td> <td>Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">Inne</td> <td>Działania niepożądane stopnia 3. Lub wyższego</td> <td>Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® na okres do 3 tygodni</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® może zostać wznowione w tej samej dawce (80 mg) lub w zmniejszonej dawce (40 mg)</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso®</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">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: elektrokardiogram; QTc: odstępn QT z uwzględnieniem czynności serca</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od wieku pacjenta, masy ciała, płci, pochodzenia etnicznego oraz tego, czy pacjent pali tytoń, czy nie.</p>	Narząd docelowy	Działanie niepożądane ^a	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)	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®
Narząd docelowy	Działanie niepożądane ^a	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)																	
	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®																	
Forma podania/ postać farmaceutyczna	<p>Tabletki powlekane 40 mg i 80 mg, beżowe, o średnicy 9 mm lub 7,25 x 14,5 mm, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „40” lub „80” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Tagrisso® 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.</p>																		

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana - Tagrisso® (ozymertynib)
	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.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tagrisso nie należy stosować ziela dziurawca.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;"><u>Ocena mutacji w genie kodującym EGFR</u></p> <p>Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego TAGRISSO w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u pacjentów z NDRP potwierdzenie mutacji (delecja w egzonie 19 - Ex19del lub substytucji w egzonie 21 L858R) jest warunkiem koniecznym do inicjacji terapii ozymertynibem.</p> <p>Ocena obecności mutacji powinna zostać przeprowadzona w laboratoriach klinicznych z wykorzystaniem zwalidowanych testów na podstawie DNA z materiału histologicznego pozyskanego podczas biopsji lub z materiału pooperacyjnego. 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. Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji w genie kodującym EGFR (mutacje aktywujące w genie EGFR w przypadku pierwszej linii leczenia lub mutacje oporności T790M w przypadku progresji w trakcie lub po zakończonej terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych) 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. Do oceny należy wykorzystać wyłącznie stabilne, 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).</p> <p style="text-align: center;">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 1479 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w EGFR. Pacjenci przyjmowali Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w trzech randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (ADAURA, w leczeniu uzupełniającym; FLAURA w leczeniu pierwszej linii i AURA3, tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 - druga lub późniejsza linia leczenia) i w jednym badaniu 1 fazy (AURA1, pierwsza lub późniejsza linia leczenia).</p> <p>Większość działań niepożądanych była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (47%), wysypka (45%), zanokcica (33%), suchość skóry (32%) i zapalenie jamy ustnej (24%). Działania niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. w obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 10% oraz 0,1%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 3,4% pacjentów. Zaprzeszczenie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 4,8% pacjentów.</p> <p>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.</p> <p>Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 msec) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano LVEF w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni.</p> <p style="text-align: center;">Szczegółowy opis działań niepożądanych zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej dla produktu leczniczego Tagrisso®.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana - Tagrisso® (ozymertynib)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1086/001 40 mg, 30 tabletek powlekanych EU/1/16/1086/002 80 mg, 30 tabletek powlekanych EU/1/16/1086/003 40 mg, 28 tabletek powlekanych EU/1/16/1086/004 80 mg, 28 tabletek powlekanych
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2016 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 21 maj 2021 r.
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> 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.
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u> 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: • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • 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.

10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie <i>EGFR</i> .
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 13.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz.2; rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.

<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4., rozdz. 2.9.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8.4.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<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.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8. i rozdz. 2.10.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8./ 2.10
<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. 2.8.1./ 2.8.2. / 2.8.3.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.5.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<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>	Tak, rozdz. 2.1.
<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>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.

<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<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. 9.2.
<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. 9.3.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1. (proponowany program lekowy)
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.5.
<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. 9.2.
<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. 9.2.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 9.2.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<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. 2.11.
<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): wykaz świadczeń gwarantowanych, analizę rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry?</i>	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.
2.5. Efekty zdrowotne	
<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.
<i>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?</i>	Tak, rozdz. 5.