



IGNORANTIA NOCET

# Rybrevant<sup>®</sup> (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 17.10.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

17 października 2022 r. Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.37.2022.BT.2 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 6 maja 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Populacja docelowa .....	12
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	12
3.3. Etiologia i patogenezę .....	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	23
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	23
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	24
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....	25
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	27
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	29
3.7.1. Wytoczne kliniczne.....	29
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	43
3.7.3. Finansowanie terapii w Polsce .....	45
4.4.1. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....	49
<b>5. Interwencja – amiwantamab .....</b>	<b>51</b>

---

---

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania amiwantamabu .....	54
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji .....	54
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT .....	57
<b>6. Komparatory .....</b>	<b>58</b>
6.1. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	58
6.2. Opis komparatorów .....	61
<b>7. Efekty zdrowotne .....</b>	<b>69</b>
<b>8. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>72</b>
8.1. Kierunki analiz – PICOS .....	73
3.8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	76
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>77</b>
9.1. Wytyczne kliniczne .....	77
9.2. Opis poziomu rekomendacji i siły dowodów .....	77
9.3. Wyniki badania ankietowego .....	83
9.3.1. Ekspert 1 .....	84
9.3.2. Ekspert 2 .....	89
9.3.3. Ekspert 3 .....	95
<b>10. Spis tabel .....</b>	<b>102</b>
<b>11. Spis rysunków .....</b>	<b>103</b>
<b>12. Bibliografia .....</b>	<b>104</b>

---

## Indeks skrótów

17 października 2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.37.2022.BT.2 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 6 maja 2022 r.

Skrót	Rozwinięcie
ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i>
AIOM	wł. <i>Associazione Italiana di Oncologia Medica</i> – Włoskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> – Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CATDH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – kanadyjska agencja rządu prowincji Ontario odpowiedzialna za rozwijanie opieki nad chorymi na raka
cfDNA	ang. <i>circulating free</i> – wolne DNA
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
DDR 2	ang. <i>discoidin domain receptor 2</i> – receptor domeny dyskoidyny 2
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
EBUS	ang. <i>endobronchial ultrasound</i> – badanie bronchofiberoskopowe z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. <i>event – free survival</i> – przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu)
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
EUS	ang. <i>endoscopic ultrasound</i> – ultrasonografia endoskopowa

Skrót	Rozwinięcie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FGFR 1	ang. <i>fibroblast growth factor receptor 1</i> – receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Niemiecki Wspólny Komitet Federalny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HER 2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – badania immunohistochemiczne
KRAS	ang. <i>v-Ki-ras2, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MEK1	ang. <i>mitogen-activated protein kinase 1</i> – kinaza białkowa aktywowana mitogenami
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. <i>next generation sequencing</i> - sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony inaczej
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowej polimerazy
PD	ang. <i>disease progression</i> – progresja choroby
PD-1	ang. <i>programmed death receptor 1</i> – receptor programowanej śmierci 1
PD-L1	ang. <i>programmed death-ligand 1</i> – ligand programowanej śmierci komórki 1
PET-TK	ang. <i>positron emission tomography – computed tomography</i> - pozytonowa emisyjna tomografia
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIK3CA	ang. <i>phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i> – podjednostka katalityczna alfa 3-kinazy fosfatydyloinozytolu
PKOPO	Polska Koalicja Chorych Onkologicznych
PR	częściowa odpowiedź na leczenie
PS	ang. <i>Performance Status</i> – stan sprawności
PTEN	ang. <i>phosphatase and tensin homolog</i> – homolog fosfatazy i tensyny
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Skrót	Rozwinięcie
qPCR	ang. <i>quantitative polymerase chain reaction</i> – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RFA	ang. <i>radiofrequency ablation</i> – ablacja prądem o częstotliwości radiowej
ROS1	ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1
RT	ang. <i>radiotherapy</i> – radioterapia
SART	ang. <i>stereotactic ablative radiotherapy</i> – radioterapia stereotaktyczna
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SEOM	ang. <i>Servicio de Oncología Médica</i> – hiszpańskie stowarzyszenie onkologii klinicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkocka agencja oceny technologii medycznych leków
TK	tomografia komputerowa
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i> – inhibitory kinaz tyrozynowych
TNM	ang. <i>Tumor, Nodus, Metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu obejmująca ocenę guza, węzłów chłonnych i przerzutów
TPS	ang. <i>tumour proportion score</i> – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>EGFR</i>), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.</p>
NIEZASPKOJONA POTRZEBA	<p>Rak płuca stanowi główną przyczyną zgonów spośród wszystkich typów nowotworów, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Co roku odnotowuje się ponad 1,5 mln zgonów na całym świecie. Przyczyną tak dużej umieralności jest późne wykrywanie nowotworu ze względu na bezobjawowy przebieg jego wczesnych postaci. Skuteczne leczenie NDRP utrudnia także zaawansowany wiek chorych i związane z tym liczne choroby współistniejące uniemożliwiające najskuteczniejsze leczenie radykalne, polegające na resekcji mięszu płuca lub skojarzeniu chemioterapii i radioterapii. Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca napotyka na duże trudności związane z często występującą opornością na klasyczne leki cytostatyczne [RDTL Tafenlar® i Mekinist®].</p> <p>Chorzy na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i> osiągają wyraźnie krótszy czas przeżycia w porównaniu z chorymi posiadającymi inne mutacje aktywujące w genie <i>EGFR</i> [EMA 2022]. W rozważanej populacji stosuje się głównie jednoskładnikową chemioterapię lub immunoterapię. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych docetakselem zawiera się w zakresie 10-15%, a u chorych stosujących immunoterapię w monoterapii ok. 20%. Co więcej chorzy wykazują niską wrażliwość na leczenie obecnie zarejestrowanymi terapiami celowanymi.</p> <p>Wyniki uzyskiwane we wnioskowanej populacji świadczą o obciążeniu klinicznym chorych oraz o istnieniu silnie niezaspokojonej potrzeby zapewnienia bezpiecznych oraz skutecznych metod leczenia dla chorych z mutacjami w eksonie 20 genu kodującego <i>EGFR</i> [Burnett 2021].</p> <p>Amiwantamab jako terapia ukierunkowana na insercje w eksonie 20 genu <i>EGFR</i>, odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu chorych z insercją w eksonie 20 w Polsce.</p>
INTERWENCJA	<p>Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko <i>EGFR-MET</i>, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na guzy z insercją w eksonie 20 genu kodującego <i>EGFR</i>. Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi <i>EGFR</i> i <i>MET</i>. Amiwantamab zakłóca funkcje sygnalizacyjne <i>EGFR</i> i <i>MET</i> poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji <i>EGFR</i> i <i>MET</i>, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu. Obecność <i>EGFR</i> i <i>MET</i> na powierzchni komórek nowotworowych umożliwia również nakierowywanie na te komórki w celu ich zniszczenia przez komórki efektorowe układu immunologicznego, takie jak komórki NK (ang. <i>natural killer</i>) czy makrofagi, odpowiednio, poprzez zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) i mechanizmy trogocytozy.</p>



KOMPARATOR	<p>Amiwantamab w dawce i schemacie dawkowania zgodnym z ChPL Rybrewant®</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Rybrewant®</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Masa ciała chorego (w punkcie początkowym)<sup>1</sup></th> <th style="text-align: center;">Zalecana dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">&lt; 80 kg</td> <td style="text-align: center;">1 050 mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥ 80 kg</td> <td style="text-align: center;">1 400 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schemat dawkowania produktu leczniczego Rybrewant®</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Tygodnie</th> <th style="text-align: center;">Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Tygodnie od 1. do 4.</td> <td style="text-align: center;">Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Od tygodnia 5.</td> <td style="text-align: center;">Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.</td> </tr> </tbody> </table>	Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) <sup>1</sup>	Zalecana dawka	< 80 kg	1 050 mg	≥ 80 kg	1 400 mg	Tygodnie	Schemat	Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)	Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.
	Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) <sup>1</sup>	Zalecana dawka											
	< 80 kg	1 050 mg											
≥ 80 kg	1 400 mg												
Tygodnie	Schemat												
Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)												
Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.												
<p>Jako komparator przyjęto terapie wskazane przez eksperów klinicznych w badaniu ankietowym oraz dodatkowo inhibitory TKI i chemioterapię skojarzoną, które pojawiają się w wytycznych klinicznych w leczeniu NDRP oraz w literaturze opisującej praktykę kliniczną u chorych z insercją w eksonie 20. Potencjalnymi komparatorami dla amiwantamabu w zdefiniowanej populacji docelowej będą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo):</b> docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina</li> <li>• <b>immunoterapia (IO):</b> niwolumab, atezolizumab</li> <li>• <b>inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI):</b> erlotynib, gefitynib, nintedanib</li> <li>• <b>chemioterapia<sup>2</sup> w terapii skojarzonej</b> np. z immunoterapią<sup>3</sup> lub inhibitorami TKI (docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem), chemioterapia dwulekowa</li> </ul>													
PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia wolnego od progresji choroby;</li> <li>• czas przeżycia całkowitego;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>												
METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)</li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe<sup>4</sup></li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim.</li> </ul>												

<sup>1</sup> przypadku późniejszych zmian masy ciała nie jest wymagane dostosowanie dawki

<sup>2</sup> Nieoparta na platynie (terapię jak wyżej) lub oparta na platynie (cisplatyna, karboplatyna)

<sup>3</sup> Terapie jak wyżej

<sup>4</sup> Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla najdłuższej dostępnej dany odcięcia.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Rybrevant® (amiwantamab) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR* jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

---

## 2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Rybrevant<sup>®</sup> w monoterapii wskazany jest do leczenia dorosłych chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny leczenia [ChPL Rybrevant<sup>®</sup>].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Rybrevant<sup>®</sup> (amiwantamab) w ramach programu lekowego B.6. *Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca.* [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia chorych zostały opisane we wnioskowanym programie lekowym.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu określonym zapisami *ChPL* Rybrevant<sup>®</sup>.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych dróg oddechowych. Najczęściej rozwija się w dużych oskrzelach lub obwodowo (w lokalizacji na obwodzie płuca, bliżej ściany klatki piersiowej) [Dylewska 2016].

W praktyce wyróżnia się dwa podstawowe typy histologiczne raka płuca:

- drobnokomórkowy rak płuca (DRP): nowotwór zbudowany z drobnych komórek o charakterystycznych jądrach komórkowych. Charakteryzuje go bardzo agresywny przebieg kliniczny. Wykazuje silny związek z paleniem tytoniu.

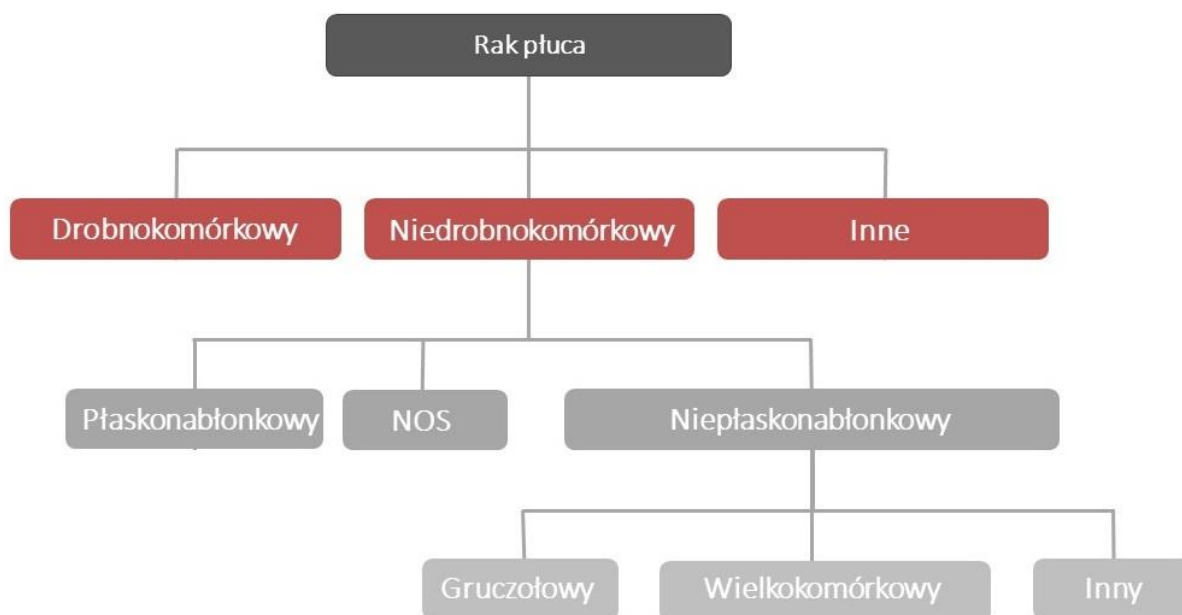
- **niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):** rozpoznawany w 4 na 5 przypadków raka płuca [Dylewska 2016].

W niedrobnokomórkowym raku płuca ze względu na zróżnicowany wygląd mikroskopowy rozróżnia się 3 dodatkowe podtypy histologiczne:

- gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*) – około 45% przypadków;
- rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*) – około 30% przypadków;
- rak wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*) – około 10% przypadków [PTOK 2019].

W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie morfologii nowotworu oraz wyników badań immunohistochemicznych i wskaźników aktywności neuroendokrynnej można postawić rozpoznanie raka nieokreślonego, którego częstość nie powinna być większa niż 10% wszystkich chorych na NDRP [Nojszewska 2019].

**Rysunek 1.**  
**Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego**



Źródło: Opracowanie własne na podstawie PKOPO 2021

W 2015 roku wprowadzono również klasyfikację patomorfologiczną nabłonkowych nowotworów płuca opracowaną przez WHO, która w porównaniu z poprzednią wersją z 2011 roku obejmuje kilka istotnych zmian:

- zasady postępowania z małymi wycinkami i materiałem cytologicznym (szczególnie w zaawansowanych postaciach NDRP);
- nowy podział raków gruczołowych i płaskonabłonkowych;
- konieczność wykorzystywania w diagnostyce patomorfologicznej badań immunohistochemicznych (IHC) oraz genetycznych w celu indywidualizacji leczenia;
- zalecenie rozpoznawania raka wielkokomórkowego wyłącznie w materiale pooperacyjnym;
- klasyfikowania w jednej grupie raków z cechami aktywności neuroendokrynnej [PTOK 2021].

Szczegółowy opis klasyfikacji patomorfologicznej raka płuca według WHO przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO z 2015 roku**

Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca	
<b>Typ: rak gruczołowy</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak gruczołowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>)</li> <li>• Rak gruczołowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>)</li> <li>• Rak gruczołowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>)</li> <li>• Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>)</li> <li>• Rak gruczołowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>)</li> <li>• Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu (<i>invasive mucinous adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu (<i>mixed mucinous and nonmucinous</i>)</li> <li>• Rak gruczołowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>)</li> <li>• Rak gruczołowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>)</li> <li>• Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric adenocarcinoma</i>)</li> <li>• Rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)</li> <li>• Zmiany przedinwazyjne: atypowa hiperplazja gruczołowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) oraz rak gruczołowy in situ (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)</li> </ul>	
<b>Typ: rak płaskonabłonkowy</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>)</li> <li>• Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>)</li> <li>• Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy in situ (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)</li> </ul>	
<b>Typ: rak wielkokomórkowy</b>	
<b>Typ: rak gruczołowo-płaskonabłonkowy</b>	
<b>Typ: raki mięsakowate</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak mięsakowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>)</li> <li>• Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>)</li> <li>• Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>)</li> <li>• Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>)</li> <li>• Blastoma płuca (<i>pulmonary blastoma</i>)</li> </ul>	

<b>Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca</b>
Typ: raki typu z gruczołów ślinowych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>)</li> <li>• Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)</li> </ul>
Raki nieskalsyfikowane

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Travis 2015

## Biologia molekularna raka płuca

Coraz częściej do wyboru terapii oraz określenia kierunku badań klinicznych wykorzystywana jest charakterystyka molekularna komórek nowotworowych. Ocena molekularna raka niedrobnokomórkowego wykazała obecność wielu biomarkerów cząsteczkowych, przy czym największe znaczenie mają biomarkery związane z mutacjami dotyczącymi szlaków sygnałowych w komórce [Kutkowska 2017].

Aktualnie dostępne terapie ukierunkowane molekularnie nie dotyczą wszystkich chorych na raka płuca, a jedynie chorych z określonym na poziomie genetycznym typem nowotworu, o cechach uzależnienia od onkogenu. Najczęściej są to chorzy z rozpoznaniem zaawansowanych, nieoperacyjnych postaci NDRP, o podtypie histologicznym innym niż płaskonabłonkowy (chorzy na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego lub raka mieszanego z przewagą wymienionych podtypów) lub o nieokreślonym podtypie histologicznym. Możliwe mutacje obejmują m.in.: mutacje aktywujące w genie *EGFR* i genie *BRAF* czy rearanżacje genu *ALK*, genu *ROS1* [Szpechciński 2020]. Mutacje w genach *KRAS* i *EGFR* oraz translokacje genów *ALK* i *ROS1* są zaburzeniami, które wykluczają się wzajemnie [Nojszewska 2019].

### Mutacja typu insercji w eksonie 20 genu *EGFR*

Mutacje typu insercji w eksonie 20 genu *EGFR* powodują konstytutywną aktywację białka receptorowego, ale w przeciwieństwie do klasycznych mutacji aktywujących zwykle nie zapewniają wysokiego powinowactwa białka do najczęściej stosowanych inhibitorów. Insercje tego typu stanowią 4–10% wszystkich mutacji wykrywanych w genie *EGFR* u chorych na NDRP [Szpechciński 2020].

## 3.3. Etiologia i patogeneza

Rak płuca może rozwinąć się w wyniku działania rakotwórczych składników dymu tytoniowego (zarówno czynne jak i bierne palenie) oraz – w mniejszym stopniu – pod wpływem czynników

chemicznych i fizycznych oraz czynników środowiskowych (np. radonu, niklu, chromu, arsenu, azbestu, związków węglowodorowych) i genetycznych (przede wszystkim polimorfizmów genów uczestniczących w unieczynnieniu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzeń genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA) [PTOK 2021].

Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórek macierzystych o zdolności do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach komórka ta może się różnicować w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Pod wpływem wyżej wymienionych substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplastji lub przemianie nowotworowej. Rozwój i progresja raka płuca wiąże się z licznymi zaburzeniami molekularnymi, szczególnie z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych [Szczeklik 2017].

W czasie ostatnich lat zidentyfikowano zaburzenia genetyczne, które występują u blisko 30% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Do najczęstszych zaburzeń należy m.in. mutacja w genie *KRAS*, mutacja w genie *EGFR*, czy rearanżacja w genie *ALK*. Poniżej przedstawiono częstotliwość występowania poszczególnych zmian genetycznych w etiologii NDRP [Dylewska 2016].

**Tabela 2.**  
**Częstość występowania zaburzeń genetycznych w NDRP**

Gen	Zmiana	Udział w NDRP
<i>KRAS</i>	Mutacja	15-20%
<i>FGFR1</i>	Amplifikacja	20%
<i>EGFR</i>	Mutacja	10-15%
<i>PTEN</i>	Mutacja	4-8%
<i>DDR2</i>	Mutacja	4%
<i>ALK</i>	Rearanżacja	3-7%
<i>HER2</i>	Mutacja	2-4%
<i>MET</i>	Amplifikacja	2-4%
<i>BRAF</i>	Mutacja	1-3%
<i>PIK3CA</i>	Mutacja	1-3%
<i>AKT1</i>	Mutacja	1%
<i>MEK1</i>	Mutacja	1%



Gen	Zmiana	Udział w NDRP
NRAS	Mutacja	1%
RET	Rearanżacja	1%
ROS1	Rearanżacja	1%

mutacja – powstawanie nowej sekwencji w DNA, rearanżacja – przebudowanie istniejącej struktury w DNA, amplifikacja – wzmocnienie cech (cechy) zakodowanej w DNA  
 Opracowanie własne na podstawie *Krawczyk 2015*

### 3.4. Rozpoznawanie

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca. Diagnostyka obejmuje metody nieinwazyjne (badania obrazowe) jak i inwazyjne.

#### Badanie podmiotowe

W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe powinno obejmować dokładny wywiad dotyczący najczęstszych objawów oraz ocenę ryzyka raka płuca (w tym dane dotyczące czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych) [PTOK 2021].

#### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy szczególnie uwzględnić:

- objawy związane 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;
- powiększenie węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych);
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej;
- objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego;
- objawy zespołu żyły głównej górnej;
- powiększenie wątroby;
- bolesność uciskową w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- objawy paranowotworowe;
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- ocenę masy ciała [PTOK 2021].

## Ocena sprawności

W diagnostyce raka płuca ocenę stanu sprawności należy przeprowadzić według skali ECOG nazywanej również skalą WHO [PTOK 2021].

**Tabela 3.**  
**Skala sprawności ECOG**

Stopień sprawności	Definicja
0	Brak objawów choroby; chory w pełni aktywny, jest w stanie wykonywać bez ograniczeń wszystkie czynności sprzed choroby.
1	Obecne objawy choroby; ograniczenie wysiłku fizycznego, leczenie ambulatoryjne, zdolność do wykonywania lekkich prac w domu lub pracy biurowej.
2	Obecne objawy choroby; mniej niż pół dnia chory przebywa w łóżku, leczenie ambulatoryjne, chory jest zdolny do samodzielnej opieki, niezdolny do wysiłku fizycznego i pracy.
3	Obecne objawy choroby; więcej niż pół dnia chory przebywa w łóżku, ograniczona zdolność samodzielnej opieki.
4	Obecne objawy choroby; chory przebywa cały czas w łóżku, całkowita niepełnosprawność, chory jest niezdolny do samodzielnej opieki.
5	Zgon.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ECOG

## Badanie obrazowe

U wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej. Zasadniczym celem diagnostyki pojedynczego guza jest ocena prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany, co determinuje dalsze postępowanie lecznicze. W ocenie prawdopodobieństwa złośliwego charakteru guzka kluczową rolę odgrywają dane kliniczne (np. wiek i narażenie na dym tytoniowy) oraz cechy guzka w badaniu TK (wielkość, struktura radiologiczna i charakterystyka brzegów). Badanie TK pozwala na wyróżnienie guzków litych i innych niż całkowicie lite (guzki o typie matowej szyby z obecnością lub bez obecności komponentu litego) oraz na ocenę obecności i charakterystyki elementów, które mogą być pomocne w ocenie prawdopodobieństwa złośliwości. W niektórych przypadkach wskazane jest też wykonanie badania pozytonowej tomografii emisyjnej połączeniu z TK (PET-TK), które odgrywa istotną rolę w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych oraz określeniu wskazań do wykonania innych badań lub prowadzenia dalszej obserwacji [PTOK 2021].

## Diagnostyka endoskopowa

*Techniki endoskopowe i biopsyjne w raku płuca*

Celem inwazyjnych metod diagnostycznych jest uzyskanie materiałów tkankowych do badań histopatologicznych, cytologicznych i molekularnych, które odgrywają kluczową rolę w diagnostyce raka płuca. Pod tym względem diagnostyka raka płuca nie różni się od diagnostyki innych nowotworów. Wybór inwazyjnych metod diagnostycznych jest bardzo szeroki, a jej wybór w indywidualnym przypadku zależy od wielu czynników, m.in. od jej dostępności i doświadczeń ośrodka, stanu chorego i anatomicznej lokalizacji zmian. Metody wykorzystywane do pozyskiwania materiałów biologicznych pozwalających na rozpoznanie i ustalenie stopnia zaawansowania (*staging*) raka płuca obejmują:

- badanie cytologiczne płwociny
- bronchoskopia +/- dodatkowe techniki obrazowe (np. EBUS), + różne techniki biopsyjne
- ezofagogastroskopia +/- dodatkowe techniki obrazowe (np. EUS), + biopsja igłowa
- biopsja igłowa guza płuca przez ścianę klatki piersiowej pod kontrolą TK lub USG
- punkcja opłucnej
- biopsja opłucnej pod kontrolą TK lub USG
- wideotorakoskopia diagnostyczna
- biopsja aspiracyjna obwodowych węzłów chłonnych pod kontrolą USG
- biopsja aspiracyjna ognisk przerzutowych w narządach pod kontrolą technik obrazowych (TK, USG) [Raport 2021].

*American College of Chest Physicians* (ACCP) rekomenduje zindywidualizowaną strategię diagnostyczną dla poszczególnych chorych. Preferowanymi technikami diagnostycznymi u chorych z rakiem płuca są te ukierunkowane na najbardziej odległe ogniska przerzutowe stwierdzone w badaniach obrazowych [Ost 2013]. Kluczowym jest również wybór takiej metody, która zapewnia największe możliwe prawdopodobieństwo uzyskania dobrego jakościowo materiału tkankowego z guza [Raport 2021].

Uzyskanie materiału diagnostycznego z ognisk odległych na ustalenie rozpoznania histopatologicznego, ale także potwierdzenie histopatologiczne cechy M1, co w znacznym stopniu warunkuje dalsze podejście diagnostyczne i terapeutyczne [Raport 2021].

### **Badania laboratoryjne**

W ramach wstępnej diagnostyki niezbędne jest wykonanie następujących badań laboratoryjnych:

- morfologia krwi z rozmazem;

- ocena układu krzepnięcia;
- stężenie w surowicy kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny, transaminaz, fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej i glukozy;
- badanie ogólne moczu [PTOK 2021].

### **Rozpoznanie patomorfologiczne i diagnostyka molekularna raka płuca**

Na podstawie badania patomorfologicznego w diagnostyce raka płuca ustala się typ i podtyp histologiczny, zasięg nowotworu, zróżnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, marginesy chirurgiczne oraz zaburzenia genetyczne o kluczowym znaczeniu w wyborze leczenia systemowego [PTOK 2021].

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 [PTOK 2021].

Algorytm postępowania patomorfologicznego u chorych z rakiem płuca zależy od klinicznego stopnia zaawansowania choroby, postaci morfologicznej raka i planowanego leczenia:

- u chorych, u których można przeprowadzić leczenie operacyjne (stopień I, II, IIIA), wystarczającym rozpoznaniem pozostaje określenie „rak niedrobnokomórkowy” (NDRP);
- u chorych w zaawansowanym stadium choroby (IIIB, IV) niezbędne jest ustalenie podtypu histologicznego NDRP [Raport 2021].

Wykrycie nieprawidłowości molekularnych występujących w niektórych postaciach raka płuca umożliwia zastosowanie odpowiedniej, najbardziej skutecznej terapii celowanej [Raport 2021].

Ocenę biomarkerów przeprowadza się w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Konieczne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie, a w przypadku materiału cytologicznego wskazane jest „zatopienie” materiału cytologicznego w bloku parafinowym [Lindeman 2018, Kerr 2014]. Alternatywę dla badania molekularnego

z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego stanowi ocena obecności w osoczu krwi wolnego DNA (cfDNA, circulating free DNA), tzw. biopsja płynna [Lindeman 2018, Kerr 2014].

W przypadku oznaczeń zmian genetycznych na poziomie DNA w genie *EGFR* pierwszą z wyboru techniką powinien być qPCR [Raport 2021]. Wiarygodność badań molekularnych w dużym stopniu zależy m.in. od jakości i ilości pobranego materiału. Zwykle ilość materiału kierowanego do badań genetycznych jest ograniczona. Obserwujemy również stale rosnącą liczbę markerów molekularnych wchodzących w rekomendowany zakres kompleksowej diagnostyki genetycznej. Technika NGS pozwala na ocenę wielu genów jednocześnie przy minimalnym zużyciu materiału tkankowego z możliwością uzyskania wysokiej czułości i swoistości, dlatego powinna być preferowana w diagnostyce molekularnej NDRP [Raport 2021].

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego obecność aktywujących insercji w eksonie 20 w genie *EGFR* potwierdza się na metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub sekwencjonowania nowej generacji (NGS) z wykorzystaniem zvalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu. Należy zauważyć, że testy PCR mają ograniczoną zdolność wykrywania molekularnie heterogenicznych mutacji, w tym mutacji w eksonie 20 w genie *EGFR* [Feng 2018, Riess 2018]. Stwierdza się tym samym, że liczba chorych z insercjami w genie *EGFR* może być niedoszacowana ze względu na niższą czułość wykrywania rozważanych zmian metodą PCR oraz ograniczony dostęp do nowoczesnych metod sekwencjonowania NGS [Burnett 2021].

### Ocena zaawansowania

System klasyfikacji TNM opisujący anatomiczną rozległość choroby opiera się na ocenie trzech cech:

- cechy T – oceniającej zasięg guza pierwotnego, uwzględniający jego wielkość i stosunek do otaczających struktur;
- cechy N – oceniającej zajęcie regionalnych węzłów chłonnych oraz jego rozległość;
- cechy M – oceniającej obecność przerzutów odległych [Szczeklik 2017].

Na podstawie klasyfikacji TNM niedrobnokomórkowy rak płuca oceniany jest w następującej skali: rak ukryty, stopień 0, I (A, B), II (A, B), III (A, B) oraz IV [Szczeklik 2017].

Klasyfikację TNM z 2010 roku oraz stopnie zaawansowania raka płuca zaprezentowano w tabelach poniżej.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą być zlokalizowane przerzuty odległe (M) w raku płuca**

Cecha	Charakterystyka	
T	TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym.
	T0	Brak cech guza pierwotnego.
	Tis	Rak przedinwazyjny ( <i>in situ</i> ).
	T1	Guz o największym wymiarze $\leq 3$ cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym bez naciekania oskrzeli głównych.
	T1a	Guz, którego największy wymiar nie przekracza 2 cm.
	T1b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach powyżej 2 do 3 cm.
	T2	Guz o największym wymiarze $> 3$ cm, ale $\leq 7$ cm lub o jednej z następujących cech: - naciekanie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od rozwidlenia tchawicy; - naciekanie opłucnej trzewnej; - towarzysząca niedodma lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, lecz niezajmujące całego płuca.
	T2a	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach od 3 do 5 cm.
	T2b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach powyżej 5 do 7 cm.
	T3	Guz o największym wymiarze $> 7$ cm lub o jednej z następujących cech: - bezpośrednie naciekanie opłucnej ściennej, ściany klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), przepony, nerwu przepony, opłucnej śródpiersiowej lub osierdzia; - guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości $< 2$ cm od ostrogi głównej, ale jej nienaciekający; - guz z towarzyszącą niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem całego płuca; - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca.
T4	Guz każdej wielkości o jednej z następujących cech: - naciekanie śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu krtaniowego wstecznego, przełyku, trzonu kręgu lub rozwidlenia tchawicy; - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca.	
N	NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych.
	N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
	N1	Przerzuty do węzłów chłonnych przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie.
	N2	Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub do węzłów chłonnych pod ostrogą główną.
	N3	Przerzuty do przeciwległych węzłów wnękowych lub śródpiersiowych. Przerzuty do węzłów nadobojczykowych.
M	MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych.
	M0	Brak przerzutów odległych.
	M1	Obecność przerzutów odległych.

Cecha	Charakterystyka
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucznej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucznej/osierdzia.
M1b	Przerzuty w odległych narządach.

Źródło: opracowanie własne na podstawie AJCC 2018

**Tabela 5.**  
**Stopnie zaawansowania raka płuca**

Stopień	Charakterystyka		
Rak ukryty	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, 1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIA	T1a, 1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, 1b, T2a, 2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	każde T	N3	M0
IV	każde T	każde N	M1a, 1b

Źródło: opracowanie własne na podstawie AJCC 2018

## 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### 3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wczesna faza NDRP najczęściej przebiega bezobjawowo. Pojawiające się w czasie rozwoju nowotworu objawy można podzielić na 3 główne grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, będące skutkiem przerzutów odległych oraz zespoły paranowotworowe. Dominującymi ogólnoustrojowymi objawami zaawansowanego raka płuca są postępujące wychudzenie i osłabienie. Natomiast objawy związane z miejscowym wzrostem guza obejmują:

- kaszel (> 50% chorych);
- duszność (30-40% chorych);

- ból w klatce piersiowej (25-35% chorych);
- krwioplucie (15-30% chorych);
- nawracające zapalenie płuc będące pierwszym objawem u 15-20%;
- objawy szerzenia się raka na sąsiednie narządy klatki piersiowej:
  - zespół żyły głównej górnej – towarzyszy masywnemu zajęciu śródpiersia;
  - ból opłucnowy – przy zajęciu opłucnej;
  - miejscowy ból klatki piersiowej – przy nacieczeniu ściany klatki piersiowej;
  - ból barku i zespół Hornera – guz w szczycie płuca;
  - zaburzenia rytmu serca – przy nacieczeniu serca i osierdzia;
  - chrypka – w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego [Szczeklik 2017].

Dla przerzutów odległych obserwuje się objawy takie jak: bóle kości, bóle głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, bóle w nadbrzuszu, utrata masy ciała oraz nudności [Szczeklik 2017].

Do objawów przedmiotowych w zaawansowanym raku płuca należą: zespół żyły głównej górnej, płyn w jamie opłucnej lub worku osierdziowym, niedodmy lub zapalenie płuc, powiększenie regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, neuropatie obwodowe czy uciskowa bolesność kości [Szczeklik 2017].

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 14,4%<sup>5</sup>, głównie z powodu rozpoznania w stadium zaawansowanym u większości chorych. Odsetek ten jest znacznie niższy w porównaniu do innych najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce (tj. raka gruczołu krokowego, raka piersi i raka jelita grubego) [Allemani 2018, Didkowska 2019].

Rokowanie w raku płuca zależy od typu nowotworu oraz stadium zaawansowania, przy czym 5-letnie przeżycie chorych na NDRP i DRP w IV stadium zaawansowania (przerzuty odległe) wynosi kolejno 7% i 3% [PKOPO 2021].

---

<sup>5</sup> Dane na podstawie badania *CONCORD-3*, w którym analizowano 37,5 miliona rekordów indywidualnych chorych z rozpoznaniem raka płuca w latach 2000-2014 [Allemani 2018].



Chorzy z **mutacjami insercyjnymi eksonu 20 EGFR** mają ogólnie gorsze rokowanie w porównaniu z chorymi z mutacjami *EGFR* o większej wrażliwości na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) – konwencjonalne TKI mają niską skuteczność w większości podtypów insercji eksonu 20 *EGFR* [Wang 2020, Vyse 2019].

W czasie ostatnich lat nastąpił postęp w diagnostyce i leczeniu raka płuca, wprowadzono finansowanie innowacyjnych leków ukierunkowanych molekularnie i immunologicznych, dlatego należy spodziewać się, że rokowanie u chorych z rakiem płuca będzie ulegało poprawie [PKOPO 2021].

### 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z programem lekowym dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca skuteczność terapii oceniana jest za pomocą:

- tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub
- innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej chorego.

Bezpieczeństwo leczenia kontrolowane jest poprzez wykonywanie morfologii krwi z rozmazem i oznaczanie stężenia kreatyniny. Kontrolowane są także: stężenie bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz fosfatazy zasadowej. Ponadto wykonuje się badanie EKG (elektrokardiografia) [Obwieszczenie MZ].

Oceny odpowiedzi dokonuje się na podstawie kryteriów RECIST. Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. pierwszy pomiar zmian nowotworowych wykonuje się możliwie jak najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia oraz nie wcześniej niż 4 tyg. przed rozpoczęciem terapii. Kolejnych pomiarów zmian dokonuje się zwykle co 6-9 tyg. [Eisenhauer 2009]. W programie lekowym czas ten uzależniony jest od zastosowanej terapii.

Zmianę uznaje się za mierzalną, jeśli jej najdłuższy wymiar określony na podstawie TK przekracza 10 mm. Nie jest konieczne monitorowanie wszystkich widocznych w badaniach obrazowych zmian, dlatego aby ocenić odpowiedź na leczenie, sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych. W jednym narzędziu wybiera się maksymalnie 2 zmiany docelowe. Odpowiedź na leczenie definiuje się na podstawie zmiany sumy mierzalnych zmian:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR): ustąpienie wszystkich zmian oraz potwierdzenie wymiarów węzłów chłonnych <10 mm w osi krótkiej;
- częściową odpowiedź na leczenie (PR): zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o  $\geq 30\%$  w stosunku do badania wyjściowego;
- stabilizację choroby (SD): stwierdza się, jeśli nie spełniono kryteriów odpowiednich dla PR lub PD;
- progresję choroby (PD): wzrost sumy największych wymiarów zmian docelowych o  $\geq 20\%$  i o co najmniej 5 mm w porównaniu z najmniejszą odnotowaną sumą wymiarów zmian lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznacznej progresji zmian niedocelowych [Eisenhauer 2009].

Charakterystykę ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIS 1.1. przedstawiono w poniżej tabeli.

**Tabela 6. Charakterystyka ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1**

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Wystąpienie nowej zmiany
CR	CR	CR	0
PR	CR/PR	nie CR i nie PD	0
	PR	nie PD	0
SD	SD	Nie PD	0
PD	PD	Każda odpowiedź	1 lub 0
	Każda odpowiedź	PD	1 lub 0
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	1

CR – odpowiedź całkowita, PD – progresja choroby, PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja choroby, 1 – pojawienie się nowe zmiany, 0 – brak nowych zmian

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Eisenhauer 2009

W kolejnych badaniach zaleca się konsekwentne stosowanie tej samej metody obrazowania jaką wykorzystano wyjściowo. Najczęściej stosowaną techniką obrazowania jest tomografia komputerowa. W określonych sytuacja dopuszcza się także stosowanie innych metod. W przypadku badania rentgenowskiego klatki piersiowej najdłuższy wymiar zmiany powinien wynosić co najmniej 20 mm, jeśli zmiana ta jest dobrze ograniczona od otaczającego miększu płucnego i nie występuje niedodma, która utrudnia jej ocenę. Niezależnie od odpowiedzi w zmianach mierzalnych i niemierzalnych pojawienie się nowego ogniska choroby – niezależnie od jego rozmiaru – jest uznawane za progresję choroby [Eisenhauer 2009].

## Punkty końcowe istotne klinicznie w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie, kluczowymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji będą:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu; EFS, ang. *event-free survival*);
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia związana ze zdrowiem;
- profil bezpieczeństwa.

## 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce [PKOPO 2021].

Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w Polsce opracowano na podstawie rejestru KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów) oraz danych z Narodowego Funduszu Zdrowia.

KRN gromadzi dane w oparciu o kryteria kliniczne rozpoznania, z kolei NFZ zbiera dane na podstawie zarejestrowanych świadczeń opieki zdrowotnej, związanych z rozpoznaniem choroby.

Zgodnie z danymi KRN w 2016 roku odnotowano **22 196 nowych przypadków zachorowań na raka płuca** oraz **23 812 zgonów z powodu raka płuca** – najwięcej spośród wszystkich nowotworów [KRN].

Według danych NFZ liczba chorych z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10: C34) zwiększyła się z 57 729 w 2012 roku do 63 229 przypadków w 2017 roku [AWA Alektynib].

### Rysunek 2.

#### Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 [KRN]

Populacja	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466
Kobiety	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730
Łącznie	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196

### Rysunek 3.

#### Liczba chorych z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce [AWA Alektynib]

Populacja	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Łącznie	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229

Powyższe dane NFZ wskazują, że przyrost chorych z rozpoznaniem raka płuca w latach 2012-2017 wyniósł blisko 10%. Należy zauważyć, że są to wszyscy chorzy z rozpoznaniem raka płuca bez względu na typ nowotworu czy stopień zaawansowania. Dane z 2018 roku wskazują, że w ramach programu lekowego B.6. i B.63. (NDRP) leczonych było łącznie 1 618 chorych [GETMEDI], co stanowi jedynie 2,6% liczby wszystkich chorych z rakiem płuca korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej wg NFZ.

#### Częstość występowania insercji w eksonie 20 *EGFR*

Dane opublikowane w przeglądzie systematycznym z metaanalizą wskazują, że łączna częstość występowania mutacji *EGFR* w Europie wśród chorych na NDRP wynosi 14,1% [Zhang 2016]. Inne źródło podaje, że częstość ta wynosi 10-15% przypadków NDRP [Dylewska 2016].

Blisko 90% mutacji w obrębie genu *EGFR* dotyczy delekcji eksonu 19 i mutacji L858R eksonu 21 [Wang 2020]. Insercja eksonu 20 *EGFR* jest trzecim co do częstości występowania typem mutacji *EGFR*, z szacowaną częstością występowania w zakresie **4-10%** [Leduc 2017].



Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Rybrevent®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

#### Obciążenie chorobą

Rak płuca powoduje największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Rak płuca powodował 2-krotnie większe w porównaniu do drugiego w kolejności raka jelita grubego i odbytu obciążenie nowotworem złośliwym w Polsce w 2019 r. – ok. 709 tys. utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY)<sup>6</sup> [PKOPO 2021].

Rak płuca jest trzecim po raku piersi i raku gruczołu krokowego nowotworem złośliwym generującym najwyższe koszty absencji chorobowej w Polsce – ok. 125 mln PLN w 2020 r. [PKOPO 2021].

Chorzy z rakiem płuca doświadczają znacznego obniżenia jakości życia związanej z przebiegiem choroby, a także z powodu stosowanych terapii, które zazwyczaj powodują szereg działań niepożądanych. Najwięcej działań niepożądanych wpływających na jakość życia chorego generuje przewlekła chemioterapia. Obecnie poszukuje się nowych terapii o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, które pozwolą na ograniczenie lub wyeliminowanie stosowania chemioterapii [PKOPO 2021].

### 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia raka płuca w stopniu zaawansowanym jest wydłużenie czasu przeżycia, łagodzenie objawów choroby oraz zachowanie odpowiedniej jakości życia bądź jej poprawa. Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu zaawansowanego NDRP z mutacjami w genie *EGFR* przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

#### 3.7.1. Wytyczne kliniczne

Populacja wnioskowana obejmuje dorosłych chorych na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR*:

---

<sup>6</sup> DALY to syntetyczny wskaźnik epidemiologiczny stosowany do określenia stanu zdrowia danego Społeczeństwa, który pozwala dokładnie śledzić i rejestrować skutki chorób (upośledzenie, inwalidztwo). DALY uwzględniają lata życia utracone z powodu: przedwczesnego zgonu, zachorowalności (niepełnosprawności i złego stanu zdrowia) [Raport 2021].

---

- stopnia III (za wyjątkiem chorych, u których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) oraz IV;
- po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Populacja wnioskowana obejmuje zatem chorych wcześniej leczonych systemowo, dlatego w niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia II i kolejnej linii niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku wytycznych, w których jasno opisano osobne zalecenia dla populacji z potwierdzoną insercją w eksonie 20 genu *EGFR*, nie opisywano zaleceń dotyczących innych populacji. W przypadku braku zaleceń dla chorych insercją w eksonie 20 genu *EGFR* opisano ogólne zalecenia dla chorych z mutacjami *EGFR*, a jeśli nie były dostępne – dla chorych na NDRP.

W ramach analizy wytycznych przedstawiono dokumenty opublikowane po 2016 roku, aby przedstawić najbardziej aktualne standardy postępowania. Takie podejście jest uzasadnione, ponieważ paradygmat leczenia NDRP ulega regularnym modyfikacjom, ze względu na wyniki nowych badań klinicznych. Wytyczne coraz częściej wskazują na konieczność stosowania zindywidualizowanego podejścia w zależności od obecności konkretnej mutacji genetycznej.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej opisujące aktualne standardy postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na NDRP.

### Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
NCCN	2022 [NCCN 2022]	Leczenie NDRP
NICE	2022 [NICE 2022]	Leczenie raka płuca
ASCO i CCO	2022 [ASCO i CCO 2022a, ASCO i CCO 2022b] <sup>7</sup>	Leczenie NDRP stopnia IV
ESMO	2020 [ESMO 2020]	Leczenie przerzutowego NDRP
AIOM	2019 [AIOM 2019]	Leczenie zaawansowanego NDRP

<sup>7</sup> Uwzględniono 2 dokumenty, ponieważ a wytycznych ASCO i CCO 2022a dotyczących leczenia chorych z mutacją odwołano się do leczenia chorych bez mutacji (ASCO i CCO 2022b)

Organizacja	Rok wydania	Cel
SEOM	2019 [SEOM 2018]	Leczenie NDRP

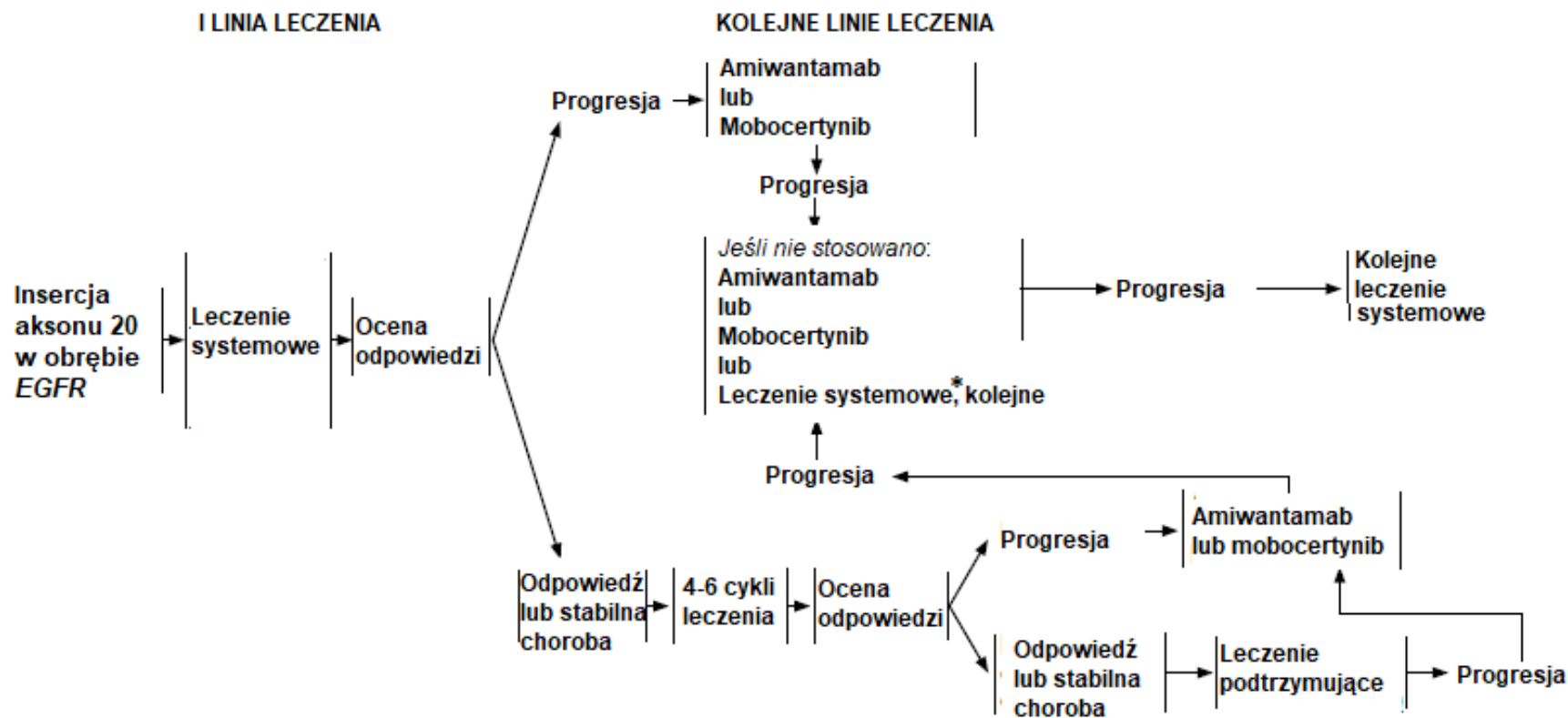
### Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTOK	2021 [PTOK 2021]	Leczenie NDRP

Według zaleceń postępowanie w II linii leczenia chorych na NDRP zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej [PTOK 2021].

Według najnowszych wytycznych **NCCN 2022** w **drugiej linii leczenia** po niepowodzeniu leczenia systemowego (w tym leczenia z zastosowaniem platyny) przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego NDRP z **mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w obrębie genu *EGFR*** zaleca się amiwantamab lub mobocertinib. Amiwantamab lub mobocertinib są również zalecane w przypadku progresji, w **kolejnej linii leczenia**, gdy nie były one wcześniej stosowane. Szczegółowy algorytm postępowania opublikowany w wytycznych **NCCN 2022** przedstawiono poniżej.

**Rysunek 4.**  
**Schemat postępowania u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NDRP z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w obrębie genu EGFR**



Źródło: opracowanie własne na podstawie NCCN 2022

\*leczenie systemowe w kolejnych liniach leczenia obejmuje: leczenie immunoonkologiczne (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab), chemioterapię (docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, ramucyrumab / docetaksel, paklitaksel związany z albuminą).



Wytyczne *NCCN 2022* w III linii leczenia obok amiwantamabu i mobocertynibu zalecają również leczenie systemowe, które obejmuje:

- **leczenie immunoonkologiczne** (gdy niestosowano wcześniej leczenia immunoonkologicznego):
  - niwolumab
  - pembrolizumab
  - atezolizumab
- **chemioterapię nieopartą na platynie** (gdy niestosowano/stosowano wcześniej leczenie immunoonkologiczne):
  - docetaksel
  - pemetreksed
  - gemcytabina
  - ramucyrumab / docetaksel
  - paklitaksel związany z albuminą.

W zależności od typu histologicznego NDRP czy stanu sprawności wg ECOG dobór poszczególnych terapii może się różnić.

Co istotne, wytyczne *NCCN 2022* nie zalecają w I i kolejnych liniach leczenia NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR* inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* I. i II. generacji (tj. erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu)<sup>8</sup>, które są zalecane przez inne wytyczne.

**Należy zauważyć, że przed wprowadzeniem do obrotu amiwantamabu i mobocertynibu nie było dostępnych żadnych terapii o działaniu ukierunkowanym na insercje w eksonie 20 genu kodującego *EGFR*, a wytyczne *NCCN 2022* jako jedyne prezentują schemat leczenia we wnioskowanej populacji i uwzględniają ww. terapie.** W związku z powyższym do tej pory nie było standardów postępowania w rozpatrywanej populacji, a chorzy otrzymywali/otrzymują terapie dostępne w leczeniu NDRP. W świetle dostępnych dowodów naukowych, można się spodziewać, że po zaktualizowaniu wytycznych amiwantamab i mobocertynib będą zalecane przez inne organizacje w 1L+ linii leczenia.

Wśród opcji zalecanych przez pozostałe wytyczne w II. lub kolejnych liniach leczenia u chorych z zaawansowanym NDRP wymieniono następujące terapie:

---

<sup>8</sup> Obecnie wiadomo, że zaledwie jeden wariant insercji w eksonie 20 genu *EGFR*, A763\_Y764insFQEA, warunkuje podobną wrażliwość na IKT *EGFR* pierwszej generacji (erlotynib i gefitynib) co klasyczne mutacje aktywujące [Szpechciński 2020].

---

- 
- **chemioterapia** (oparta/nieoparta na platynie)
  - **leczenie immunoonkologiczne** (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab)
  - **inhibitory TKI:**
    - I generacji: erlotynib, gefitynib
    - II generacji: afatynib
    - III generacji: ozymertynib u chorych poprzednio leczonych inhibitorami *EGFR* pierwszej lub drugiej generacji);
  - **chemioterapię w terapii skojarzonej z inhibitorem VEGF** (bewacyzumabem), leczeniem immunoonkologicznym lub TKI (docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem), chemioterapia dwulekowa
  - **inne** np. paliatywna radioterapia, leczenie objawowe.

Szczegółowy opis wytycznych zagranicznych i polskich znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 1).

---

**Tabela 8.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
<b>Polskie wytyczne kliniczne</b>		
PTOK 2021	<p><b>Analizowane wytyczne <u>nie odnoszą się do leczenia chorych z obecnością aktywiających insercji w eksonie 20 w genie EGFR</u></b>. Przeanalizowano wytyczne dla NDRP w stopniu IV.<sup>9</sup></p>	<p><b>II. linia leczenia systemowego NDRP stopnia IV</b></p> <p>Postępowanie w II linii leczenia chorych na NDRP zależy od charakterystyki kliniczno-patologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>chemioterapii</b> (docetaksel lub pemetreksed)</li> <li>• <b>docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem</b></li> <li>• <b>inhibitorów EGFR</b> u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii</li> <li>• <b>ozymertynybu</b> u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji</li> <li>• <b>inhibitorów ALK</b> (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK)</li> <li>• <b>immunoterapii</b> (niwolumab lub pembrolizumab)</li> <li>• <b>paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego [IA]</b>.</li> </ul> <p><i>Chemioterapia</i></p> <p>U wybranych chorych <u>bez zaburzeń genów EGFR, ALK i ROS1</u> oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, 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 CHT.</p> <p><i>Leczenie ukierunkowane molekularnie</i></p> <p>Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w drugiej linii leczenia po wcześniejszej CHT jest uzasadnione jedynie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii.</p> <p>U chorych z mutacją genu EGFR, u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20 genu EGFR.</p> <p><i>Immunoterapia</i></p>

<sup>9</sup> Według wytycznych leczenie IIIA i IIIB stopnia NDRP obejmuje leczenie chirurgiczne, RT i RCHT. Wnioskowana populacja to chorzy nie kwalifikujący się do tych terapii, dlatego odstąpiono od opisu wytycznych dla tej populacji.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<p>Leki anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab) stosowane w drugiej linii leczenia chorych na NDRP (rak płaskonabłonkowy i raki niepłaskonabłonkowe) są skuteczniejsze od docetakselu.</p> <p><b>Zalecenia ogólne w NDRP stopnia IV</b></p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu.</p> <p>Wytyczne wskazują również, że u chorych z <b>aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie</b>. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu <i>EGFR</i>, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>.</p> <p>W celu kwalifikowania chorych na raki płaskonabłonkowe i niepłaskonabłonkowe do immunoterapii określa się ekspresję PD-L1 za pomocą walidowanej metody IHC (w przypadku rozpoznania raków niepłaskonabłonkowych określenie ekspresji PD-L1 powinno być poprzedzone oceną stanu genów <i>EGFR</i> i <i>ALK</i>).</p> <p>U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności (ewentualna obecność mutacji T790M).</p> <p>Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i>. <i>EGFR</i> pierwszej (erlotynib 150 mg dziennie lub gefitynib 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatynib 40 mg dziennie) mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych.</p>
<b>Zagraniczne wytyczne kliniczne</b>		
NCCN 2022	Analizowane wytyczne odnoszą się do leczenia chorych z obecnością aktywujących insercji w	<p><b>II. i kolejne linie leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego NDRP z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w obrębie genu <i>EGFR</i></b></p> <p>Po progresji I. linii leczenia zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Amiwantamab</b><sup>10</sup> [2A];</li> </ul>

<sup>10</sup> ECOG=0-4

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	eksonie 20 w genie <i>EGFR</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mobocertinib</b><sup>10</sup> [2A].</li> </ul> <p>W przypadku progresji po leczeniu amiwantamabem lub mobocertynibem (jeśli nie były stosowane wcześniej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Amiwantamab</b><sup>10</sup> [2A];</li> <li>• <b>Mobocertinib</b><sup>10</sup> [2A];</li> <li>• <b>Leczenie systemowe</b><sup>11</sup>, kolejne [2A]:</li> </ul> <p><u>Typ nowotworu:</u> gruczolakorak, wielkokomórkowy, nieokreślony [ECOG=0-2]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane inhibitory punktów końcowych<sup>12</sup> (gdy niestosowano wcześniej IO<sup>13</sup>):           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niwolumab [1]</li> <li>• Pembrolizumab<sup>14</sup> [1]</li> <li>• Atezolizumab [1]</li> </ul> </li> <li>• inne zalecane opcje<sup>12</sup> (gdy niestosowano/stosowano wcześniej IO):           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaksel [2A]</li> <li>• Pemetreksed [2A]</li> <li>• Gemcytabina [2A]</li> <li>• Ramucyrumab / docetaksel [2A]</li> <li>• Paklitaksel związany z albuminą [2A]</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Typ nowotworu:</u> gruczolakorak, wielkokomórkowy, nieokreślony, płaskonabłonkowy [ECOG=3-4]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepsze leczenie wspomagające (BSC) [2A]</li> </ul> <p><u>Typ nowotworu:</u> płaskonabłonkowy [ECOG=0-2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane inhibitory punktów końcowych<sup>12</sup> (gdy niestosowano wcześniej IO):           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niwolumab [1]</li> <li>• Pembrolizumab<sup>14</sup> [1]</li> <li>• Atezolizumab [1]</li> </ul> </li> <li>• inne zalecane opcje<sup>10</sup> (gdy niestosowano/stosowano wcześniej IO):           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaksel [2A]</li> <li>• Gemcytabina [2A]</li> <li>• Ramucyrumab / docetaksel [2A]</li> </ul> </li> </ul>

<sup>11</sup> Należy monitorować odpowiedź na leczenie za pomocą CT w obrębie znanych miejsc zajętych chorobowo lub miejsc o wysokim ryzyku, z kontrastem lub bez co 6-12 tyg.

<sup>12</sup> Stosowanie inhibitora PD-1 / PD-L1 nie jest zalecane w przypadku wystąpienia progresji po leczeniu inhibitorem PD-1 / PD-L1.

<sup>13</sup> Leczenie immunologiczne

<sup>14</sup> Pembrolizumab jest dopuszczony do obrotu w leczeniu chorych na NDRP z poziomem ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$ , zgodnie z testem zatwierdzonym przez FDA.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paklitaksel związany z albuminą [2A]</li> </ul> <p>W przypadku kolejnej progresji zaleca się kolejne <b>leczenie systemowe</b> [2A]:  <u>Typ nowotworu</u>: gruczolakorak, wielkomórkowy, nieokreślony<sup>15</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [ECOG=0-2]: niwolumab, pembrolizumab, lub atezolizumab, docetaksel [2B], pemetreksed [2B], gemcytabina [2B], ramucyrumab / docetaksel [2B], lub paklitaksel związany z albuminą [2B] – jeśli nie były stosowane.</li> <li>• [ECOG=3-4]: BSC [2A]</li> </ul> <p><u>Typ nowotworu</u>: płaskonabłonkowy<sup>15</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [ECOG=0-2]: niwolumab, pembrolizumab, lub atezolizumab, docetaksel [2B], gemcytabina [2B], ramucyrumab / docetaksel [2B], lub paklitaksel związany z albuminą [2B] – jeśli nie były stosowane.</li> <li>• [ECOG=3-4]: BSC [2A]</li> </ul> <p>Opcje terapeutyczne w przypadku dalszej progresji obejmują BSC lub udział w badaniu klinicznym [2A].</p>
<p>ASCO i CCO 2022a ASCO i CCO 2022b</p>	<p><b>Analizowane wytyczne odnoszą się do leczenia chorych z mutacją EGFR oraz chorych bez mutacji<sup>16</sup>.</b></p>	<p>ASCO i CCO 2022a – wytyczne dotyczące leczenia chorych z mutacją</p> <p><b>II linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z NDRP stopnia IV ze mutacją z genie <i>EGFR</i> (L858R/Ex19del) i PS=0-2, u których stosowano wcześniej terapię celowaną (za wyjątkiem ozymertynybu), następnie stwierdzono mutację <i>T790M</i> należy rozważyć <b>ozymertynyb</b> [jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna].</li> <li>• u chorych z NDRP stopnia IV ze mutacją z genie <i>EGFR</i>, u których doszło do progresji podczas stosowania TKI i nie stwierdzono mutacji <i>T790M</i> <u>lub</u> doszło do progresji po podaniu ozymertynybu zaleca się leczenie <u>takie jak w wytycznych dot. leczenia chorych bez mutacji</u> [rodzaj: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowana].</li> </ul> <p>ASCO i CCO 2022b – wytyczne dotyczące leczenia chorych bez mutacją</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chorzy z wysoką ekspresją PD-L1/PD-1 (TPS ≥50%), brakiem przeciwwskazań do immunoterapii, rakiem typu nie-SCC, PS=0-1:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. pembrolizumab w monoterapii [mocna / wysoka];</li> <li>1.2. pembrolizumab / karboplatyna / pemetreksed [mocna / wysoka];</li> <li>1.3. atezolizumab / karboplatyna / paklitaksel / bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu [umiarkowana / pośrednia];</li> </ol> </li> </ol>

<sup>15</sup> w przypadku progresji po leczeniu inhibitorem PD-1 / PD-L1, stosowanie inhibitora PD-1 / PD-L1 nie jest zalecane

<sup>16</sup> Wytyczne ASCO i CCO 2022a dot. leczenia chorych z mutacją odwołują się do wytycznych leczenia chorych bez mutacji.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<p>1.4. atezolizumab / karboplatyna / nab-paklitaksel [słaba / niska];</p> <p>1.5. TPS <math>\geq 50\%</math>, nie-SCC, PS=0-1: atezolizumab w monoterapii [umiarkowana / wysoka];</p> <p>1.6. TPS <math>\geq 50\%</math>, nie-SCC, PS=0-1: cemiplimab w monoterapii [umiarkowana / wysoka];</p> <p>1.7. TPS <math>\geq 50\%</math>, nie-SCC, PS=0-1: monoterapia niwolumabem/ipilimumabem lub terapia niwolumabem/ipilimumabem w skojarzeniu z 2 cyklami chemioterapii opartej na platynie [umiarkowana / słaba];</p> <p>1.8. Brak jest wystarczających danych pozwalających na rekomendację innych leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi inhibitorami punktów końcowych lub z chemioterapią w I linii leczenia [mocna / wysoka].</p> <p>2. Chorzy z ujemną (&lt;1% lub nieznaną) lub niską ekspresją PD-L1 (TPS 1% - 49%) i rakiem typu nie-SCC, PS=0-1 <b>oraz</b> kwalifikacją do leczenia chemioterapią i pembrolizumabem:</p> <p>2.1. pembrolizumab / karboplatynę / pemetreksed [mocna / wysoka];</p> <p>2.2. atezolizumab / karboplatyna / paklitaksel / bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu [umiarkowana / pośrednia];</p> <p>2.3. atezolizumab / karboplatyna / nab-paklitaksel [umiarkowana / pośrednia];</p> <p>2.4. (charakterystyka chorego jak powyżej) + przeciwwskazania/odmowa leczenia immunoterapią: standardową chemioterapię z kombinacją 2 leków na bazie platyny [mocna / wysoka];</p> <p>2.5. (charakterystyka chorego jak powyżej) + przeciwwskazania/odmowa leczenia immunoterapią + brak kwalifikacji do terapii na bazie platyny: standardowa terapia 2-lekowa nie zawierająca platyny [słaba / pośrednia];</p> <p>2.6. niska ekspresją PD-L1 (TPS 1% - 49%), nie-SCC, PS=0-1 + brak kwalifikacji/odmowa stosowania dwulekowego schematu platyny z lub bez pembrolizumabem: pembrolizumab w monoterapii [słaba / niska];</p> <p>2.7. ujemna (0%) lub niska ekspresja PD-L1 (TPS 1% - 49%), nie-SCC, PS=0-1: monoterapia niwolumabem/ipilimumabem lub terapia niwolumabem/ipilimumabem w skojarzeniu z 2 cyklami chemioterapii opartej na platynie [umiarkowana / słaba].</p> <p>3. Chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS <math>\geq 50\%</math>), SCC i PS=0-1, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii:</p> <p>3.1. pembrolizumab w monoterapii [mocna / wysoka];</p> <p>3.2. pembrolizumab / karboplatyna / paklitaksel lub nab-paklitaksel [umiarkowana / pośrednia];</p> <p>3.3. TPS <math>\geq 50\%</math>, SCC i PS=0-1: atezolizumab w monoterapii [umiarkowana / wysoka];</p> <p>3.4. TPS <math>\geq 50\%</math>, SCC i PS=0-1: cemiplimab w monoterapii [umiarkowana / wysoka];</p> <p>3.5. TPS <math>\geq 50\%</math>, SCC i PS=0-1: monoterapia niwolumabem/ipilimumabem lub terapia niwolumabem/ipilimumabem w skojarzeniu z 2 cyklami chemioterapii opartej na platynie [umiarkowana / słaba];</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<p>3.6. Brak jest wystarczających danych pozwalających na rekomendację innych leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi inhibitorami punktów końcowych lub z chemioterapią w I linii leczenia [mocna / wysoka].</p> <p>4. Chorzy z negatywną (TPS 0%, &lt;1% lub nieznanym poziomem) i/lub niską ekspresją PD-L1 (TPS 1% - 49%), rakiem typu SCC, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii:</p> <p>4.1. pembrolizumab / karboplatyna / paklitaksel lub nab-paklitaksel [umiarkowana / wysoka];</p> <p>4.2. (charakterystyka chorego jak powyżej) + przeciwwskazania do immunoterapii + brak kwalifikacji do terapii opartej na platynie: standardowa chemioterapia z 2 lekami bez platyny [mocna / wysoka];</p> <p>4.3. przeciwwskazania do immunoterapii + brak kwalifikacji do terapii opartej na platynie: standardowa chemioterapia z 2 lekami bez platyny [umiarkowana / słaba];</p> <p>4.4. chorzy z niską ekspresją PD-L1 (TPS 1% - 49%) + brak kwalifikacji do terapii skojarzonej tj. platyna + pembrolizumab + przeciwwskazania do 2-lekowej chemioterapii: monoterapia pembrolizumabem jeśli nie istnieją przeciwwskazania do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych [niska / słaba];</p> <p>4. chorzy z negatywną (TPS 0%) lub niską ekspresją PD-L1 (TPS 1% - 49%), rakiem typu SCC, PS=0-1: monoterapia niwolumabem/ipilimumabem lub terapia niwolumabem/ipilimumabem w skojarzeniu z 2 cyklami chemioterapii opartej na platynie [umiarkowana / słaba].</p>
<p>NICE 2022</p>	<p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do leczenia chorych z obecnością aktywnych insercji w eksonie 20 w genie EGFR.</b> Przeanalizowano wytyczne dla chorych na NDRP z mutacją EGFR.</p>	<p><b>Leczenie chorych z NDRP z mutacją EGFR-TKI</b></p> <p>Po I linii leczenia z zastosowaniem inhibitorów TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku mutacji T790 - ozymetrynib;</li> <li>• w przypadku braku mutacji T790:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-lekowa chemioterapia oparta na platynie;</li> <li>• pemetreksed + cisplatyna;</li> <li>• pemetreksed + karboplatyna;</li> <li>• atezolizumab + bewacyzumab, karboplatyna + paklitaksel.</li> </ul> </li> </ul> <p>Po I linii leczenia z zastosowaniem chemioterapii 2-lekowej opartej na platynie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erlotynib.</li> </ul> <p>Opis dalszych linii leczenia w zależności od wcześniej stosowanych terapii przedstawiono w Załączniku 9.1.</p>
<p>ESMO 2020</p>	<p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do leczenia chorych z obecnością aktywnych insercji w eksonie 20 w genie EGFR.</b> Przeanalizowano</p>	<p><b>1L+ linia leczenia przerzutowego NDRP z mutacjami w obrębie genu EGFR</b></p> <p>Należy przerwać leczenie TKI w momencie rozpoczęcia chemioterapii w sytuacji oporności na TKI [I,A].</p> <p>Chorzy z kliniczną opornością na EGFR-TKI, wcześniej nieleczeni ozymetrynibem, powinni zostać przebadani w kierunku obecności mutacji T790M w eksonie 20 [I, A].</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>wytyczne dla chorych z mNDRP z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i> w 1L+ linii leczenia.</p>	<p>U chorych z mutacją T790M<sup>17</sup> standardem leczenia jest ozymertynib, jeśli nie był stosowany wcześniej [I, A, ESMO-MCBS<sup>18</sup> v.1.1 wynik: 4].</p> <p>W przypadku mNDRP z mutacją w obrębie genu <i>EGFR</i> oraz chorobą obejmującą OUN <b>ozymertynib</b> jest wysoce aktywny.</p> <p>Terapia skojarzona oparta na platynie to standardowa terapia dla chorych, u których stwierdzono brak mutacji T790M [I, A].</p> <p>Terapia skojarzona: atezolizumab + bewacyzumab z karboplatiną i paklitakselem powinna być rozważona jako opcja terapeutyczna u chorych z mutacją <i>EGFR</i>, ECOG=0-1, przy braku przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii jeśli wykorzystano opcję leczenia celowanego [III, A; EMA nie zaleca].</p>
<p>AIOM 2019</p>	<p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do leczenia chorych z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i>.</b> Przeanalizowano wytyczne dla chorych na NDRP z mutacją <i>EGFR</i>.</p>	<p><b>II linia leczenie zaawansowanego NDRP</b></p> <p><i>Chorzy na NDRP zależnym od onkogenu (z mutacją <i>EGFR</i>)</i></p> <p>U chorych z mNDRP z mutacją <i>EGFR</i>, u których wystąpiła progresja radiologiczna podczas stosowania inhibitorów <i>EGFR</i> drugiej generacji w i linii leczenia (gefitynibu, erlotynibu lub afatynibu), u których stwierdzono mutację T790M jako leczenie z wyboru należy rozważyć <b>ozymertynib</b> (zamiast chemioterapii) [bardzo niska jakość].<sup>19</sup></p>
<p>SEOM 2019</p>	<p><b>Analizowane wytyczne nie odnoszą się do leczenia chorych z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i>.</b></p>	<p><b>1L+ NDRP stopnia IV z mutacją <i>EGFR</i> (po progresji TKI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy mogą odnosić korzyści z kontynuacji leczenia za pomocą <i>EGFR</i> TKI, zwłaszcza jeśli korzyść kliniczna jest utrzymywana z trwałej blokady onkogennej <i>EGFR</i> lub jeśli choroba jest oligoprogresywna i możliwa do leczenia za pomocą terapii miejscowych (SART lub leczenie chirurgiczne) [IIA];</li> </ul>

<sup>17</sup> T790M jest najczęściej obserwowaną mutacją powstająca w odpowiedzi jako mechanizm oporności na TKI EGFR pierwszej i drugiej generacji [NCCN 2022]. Prawie wszyscy chorzy, którzy odnoszą korzyści z TKI EGFR, ostatecznie rozwiną oporność kliniczną. Około połowa oporności wynika z nabytej mutacji T790M w eksonie 20 EGFR [ESMO 2020].

<sup>18</sup> Skala wielkości korzyści klinicznych, gdzie wynik 4 oznacza znaczną poprawę [Cherny 2015].

<sup>19</sup> Dodatkowo w treści wytycznych odnaleziono informację, że insercje w eksonie 20 lub mutacje de novo T790M uważa się za niereagujące na TKI pierwszej i drugiej generacji, chociaż u chorych wcześniej leczonych można rozważyć ozymertynib (TKI III generacji). Podkreślono, że dla mutacji insercyjnych egzonu 20 dane dot. jego zastosowania są niewystarczające.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	Przeanalizowano wytyczne dla chorych na NDRP z mutacją <i>EGFR</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutacja T790M eksonu 20 w obrębie <i>EGFR</i> jest głównym mechanizmem nabytej oporności na <i>EGFR</i> TKI pierwszej i drugiej generacji. Ozymertynib wykazał większą skuteczność w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie [IA].</li> <li>• U chorych z ogólnoustrojową progresją objawową, u których nie można wykryć mutacji T790M lub którzy doświadczyli progresji choroby podczas leczenia ozymertynibem, standardem leczenia jest chemioterapia oparta na platynie [IIA]. Terapia skojarzona atezolizumabu+bewacyzumabu+chemioterapia wykazała istotną korzyść w zakresie PFS w podgrupie chorych z mutacją <i>EGFR</i> [IIIA].</li> <li>• Kontynuacja leczenia <i>EGFR</i> TKI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie nie wpływa na PFS ani OS [IA].</li> </ul>

### 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

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

Szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w tabeli poniżej.



X – jeśli nie wskazano

---

<sup>20</sup> Ekspert kliniczny nie wskazał oddzielnego % chorych stosujących gemcytabinę i winorelbinę, a % chorych stosujących gemcytabina/ winorelbina

---

### 3.7.3. Finansowanie terapii w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii zalecanych przez polskie i zagraniczne wytyczne w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca oraz terapie stanowiące polską praktykę kliniczną w leczeniu populacji docelowej.

Analizowane terapie obejmują: chemioterapię, chemioterapię opartą na platynie, leczenie immunoonkologiczne, inhibitory TKI, bewacyzumab, mococertynib oraz amiwantamab. Część opcji terapeutycznych może być stosowana w schematach dwu- lub wielolekowych, co szczegółowo opisano w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

**Tabela 10.**  
**Technologie medyczne stosowane w terapii raka prostaty**

Terapia		Finansowanie
Terapia immuno-onkologiczna	Niwolumab (Opdivo®)	W ramach Programów Lekowych B.6., B.10., B.52., B.59., B.100, gdzie <b>B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• II linia leczenia NDRP (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu);</li> <li>• <u>wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu ALK</u></li> </ul> Poziom odpłatności: bezpłatny <b>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</b>
	Atezolizumab (Tecentriq®)	W Polsce w ramach Programów Lekowych <b>B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• II linia leczenia NDRP (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu);</li> <li>• <u>wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu ALK</u></li> </ul> Poziom odpłatności: bezpłatny <b>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</b>
	Pembrolizumab (Keytruda®)	W ramach Programów Lekowych B.6, B.59, gdzie <b>B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia leczenia NDRP (chorzy nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowania choroby)</li> </ul> Poziom odpłatności: bezpłatny <b>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</b>

Terapia		Finansowanie
	Durwalumab (Imfinzi®)	W ramach Programu Lekowego <b>B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie konsolidujące u chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP.</li> </ul> Poziom odpłatności: bezpłatny
Chemioterapia niezawierająca platyny	Docetaksel (Docetaxel - Ebewe®, Docetaxel Accord®)	W ramach katalogu chemioterapii: Wskazanie: załącznik C.19., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) Poziom odpłatności: bezpłatny
	Pemetreksed (Pemetreksed SUN®, Pemetrexed Accord®, Pemetrexed Fresenius Kabi®, Pemetrexed Sandoz®)	W ramach katalogu chemioterapii: Wskazanie: załącznik C.49., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) przypadku leczenia dorosłych chorych z rozpoznaniem: <ol style="list-style-type: none"> <li>gruczolakoraka płuca lub</li> <li>wielkokomórkowego raka płuca, lub</li> <li>niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych.</li> </ol> Poziom odpłatności: bezpłatny
	Gemcytabina (Gemcitabinum Accord®, Gemsol®)	W ramach katalogu chemioterapii: Wskazanie: załącznik C.28., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) Poziom odpłatności: bezpłatny
	Paklitaksel z albuminą (kompleks) (Abraxane®)	Produkt leczniczy finansowany w Polsce w ramach Program Lekowego B.85 <i>Leczenie chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki</i> <b>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</b>
	Paklitaksel (Paclitaxel Kabi®, Paclitaxel-Ebewe®, Paclitaxelum Accord®)	W ramach katalogu chemioterapii: Wskazanie: załącznik C.47., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34), Poziom odpłatności: bezpłatny
	Winorelbina (Navelbine®, Navirel®, Neocitec®, Vinorelbine Accord®, Vinorelbine Alvogen®/Vinorelbine Zentiva®)	W ramach katalogu chemioterapii: Wskazanie: załącznik C.63., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34), Poziom odpłatności: bezpłatny
	Chemioterapia oparta na platynie	Cisplatyna (Cisplatin-Ebewe®, Cisplatinum Accord®)
Karboplatyna (Carbomedac®, Carboplatin - Ebewe®, Carboplatin Accord®, Carboplatin Pfizer®)		W ramach katalogu chemioterapii: Wskazanie: załącznik C.6., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34), Poziom odpłatności: bezpłatny
Inhibitory TKI	Erlotynib (Erlotinib Zentiva®, Tarceva®)	W ramach katalogu chemioterapii:

Terapia		Finansowanie
		<p><u>Wskazanie:</u> załącznik C.81 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) określony jako NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i><sup>21</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia leczenia (chorzy nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowania choroby)</li> <li>II linia leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu)</li> </ul> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
	<p>Gefitynib (Gefitinib Accord<sup>®</sup>, Gefitinib Alvogen<sup>®</sup>, Gefitinib Genoptim<sup>®</sup>, Gefitinib Glenmark<sup>®</sup>, Gefitinib Krka<sup>®</sup>, Gefitinib Mylan<sup>®</sup>, Gefitinib Sandoz<sup>®</sup>)</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii: <u>Wskazanie:</u> załącznik C.80 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) określony jako NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i><sup>Błąd Nie zdefiniowano zakładki.</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia leczenia (chorzy nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowania choroby)</li> <li>II linia leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu)</li> </ul> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
	<p>Afatynib (Giotrif<sup>®</sup>)</p>	<p>Produkt leczniczy finansowany w Polsce w ramach Programu Lekowego B.6. <i>Leczenie niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia leczenia NDRP z mutacją <i>EGFR</i> (chorzy nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowania choroby)</li> </ul> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p> <p><b>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</b></p>
	<p>Ozymertynib (Tagrisso<sup>®</sup>)</p>	<p>Produkt leczniczy finansowany w Polsce w ramach Programu Lekowego B.6. <i>Leczenie niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca</i><sup>21</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia leczenia NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i> (chorzy nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowania choroby)</li> <li>II linia leczenia NDRP z mutacją <i>T790M</i> w genie <i>EGFR</i> (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem, dakomitynibem lub gefitynibem)</li> </ul> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p> <p><b>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</b></p>
	<p>Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>, Vargatef<sup>®</sup>)<sup>22</sup></p>	<p>Produkt leczniczy finansowany w Polsce w ramach Programów Lekowych B.87 i B.6., gdzie B.6 <i>Leczenie</i></p>

<sup>21</sup> Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV)

<sup>22</sup> Ofev<sup>®</sup> refundowany w ramach PL B. 87, Vargatef<sup>®</sup> refundowany w ramach PL B.6

Terapia		Finansowanie
		<p><i>niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>II linia leczenia NDRP (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu)<sup>23</sup></li> </ul> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
	Dakomitynib (Vizimpro <sup>®</sup> )	<p>Produkt leczniczy finansowany w Polsce w ramach Programu Lekowego B.6. <i>Leczenie niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia leczenia NDRP z mutacją <i>EGFR</i> (chorzy nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowania choroby)</li> </ul> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p><b>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</b></p>
Przeciwciała monoklonalne – inhibitory VEGF	Bewacyzumab (Alymsys <sup>®</sup> , Avastin <sup>®</sup> , Mvasi <sup>®</sup> , Oyavas <sup>®</sup> , Zirabev <sup>®</sup> , Abevmy <sup>®</sup> )	<p>W ramach katalogu chemioterapii: <u>Wskazanie:</u> załącznik C.82a, C.82b, C.82 c., C.82 d.</p> <p>W ramach Programu Lekowego B.120</p> <p><b>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</b></p>
	Ramucyrumab (Cyramza <sup>®</sup> )	<b>Nie jest finansowany w Polsce.</b>
	Mobocertynib (EXKIVITY <sup>®</sup> )	<b>Nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce.</b>
	Amiwantamab (Rybrevant <sup>®</sup> )	<b>Nie jest finansowany w Polsce.</b>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ*

<sup>23</sup> Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV)



#### 4.4.1. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Rak płuca stanowi główną przyczyną zgonów spośród wszystkich typów nowotworów, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Co roku odnotowuje się ponad 1,5 mln zgonów na całym świecie. Przyczyną tak dużej umieralności jest późne wykrywanie nowotworu ze względu na bezobjawowy przebieg jego wczesnych postaci. Skuteczne leczenie NDRP utrudnia także zaawansowany wiek chorych i związane z tym liczne choroby współistniejące uniemożliwiające najskuteczniejsze leczenie radykalne, polegające na resekcji mięszu płuca lub skojarzeniu chemioterapii i radioterapii. Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca napotyka na duże trudności związane z często występującą opornością na klasyczne leki cytostatyczne. Powyższe fakty powodują, że 5-letnie przeżycie dotyczy jedynie 15% chorych [RDTL Tafinlar® i Mekinist®].

Przedmiotem niniejszego raportu jest niedrobnokomórkowy rak płuca z insercją w eksonie 20 genu kodującego *EGFR* u chorych, którzy odnotowali niepowodzenie wcześniejszą chemioterapią opartą na platynie. Chorzy z klasycznymi mutacjami *EGFR* zwykle wykazują bardzo dobrą odpowiedź na radioterapię oraz leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej w monoterapii. Należy zauważyć, że u większości zgłoszonych do tej pory przypadków chorych z insercją w eksonie 20 wykazano bardzo słabą odpowiedź na leczenie inhibitorami TKI [Fang 2019]. Niedrobnokomórkowy rak płuca z insercją w eksonie 20 genu *EGFR* charakteryzuje się pierwotną opornością na obecnie zatwierdzone inhibitory TKI z powodu mutacji insercyjnej, która poprzez zawadę steryczną uniemożliwia efektywne wiązanie tych leków [EMA 2022].

Amiwantamab i mobocertynib to jedyne zatwierdzone terapie o działaniu ukierunkowanym na insercje w eksonie 20 genu *EGFR*, **przy czym tylko amiwantamab jest dopuszczony do obrotu na terenie UE**. Do niedawna nie było dostępnych żadnych terapii o działaniu ukierunkowanym na insercje w eksonie 20 genu *EGFR*, a wytyczne *NCCN 2022* jako jedyne prezentują schemat leczenia wnioskowanej populacji. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) oraz Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO) nie podają szczegółowych wytycznych dotyczących leczenia populacji docelowej. Do tej pory nie było standardów postępowania w rozpatrywanej populacji, a chorzy otrzymywali/otrzymują terapie dostępne z szerokiej puli leków dostępnych w leczeniu NDRP.

W rozważanej populacji stosuje się głównie jednoskładnikową chemioterapię lub immunoterapię. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych

---

leczonych docetakselem zawiera się w zakresie 10-15%, a u chorych stosujących immunoterapię w monoterapii ok. 20%. Ze względu na brak wrażliwości na leczenie obecnie zarejestrowanymi terapiami celowanymi, chorzy na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR* osiągają wyraźnie krótszy czas przeżycia w porównaniu z chorymi posiadającymi inne mutacje aktywujące w genie *EGFR* [EMA 2022].

Wyniki uzyskiwane we wnioskowanej populacji świadczą o obciążeniu klinicznym chorych oraz o istnieniu silnie niezaspokojonej potrzeby zapewnienia bezpiecznych oraz skutecznych metod leczenia dla chorych z mutacjami w eksonie 20 genu kodującego *EGFR* [Burnett 2021].

Amiwantamab jako terapia ukierunkowana na insercje w eksonie 20 genu *EGFR*, odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu chorych z insercją w eksonie 20 w Polsce.

---

## 5. Interwencja – amiwantamab

Produkt leczniczy Rybrevant® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 9 grudnia 2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag Polska sp. z o.o. Rybrevant® dostępny jest w postaci koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 350 mg amiwantamabu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 11.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Rybrevant®**

<b>Kod ATC<sup>24</sup></b>	L01FX18													
<b>Działanie leku</b>	Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko <i>EGFR</i> -MET, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowanym komórki odpornościowe na guzy z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu kodującego <i>EGFR</i> . Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi <i>EGFR</i> i MET. Amiwantamab zakłóca funkcje sygnalizacyjne <i>EGFR</i> i MET poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji <i>EGFR</i> i MET, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu. Obecność <i>EGFR</i> i MET na powierzchni komórek nowotworowych umożliwia również nakierowywanie na te komórki w celu ich zniszczenia przez komórki efektorowe układu immunologicznego, takie jak komórki NK (ang. <i>natural killer</i> ) czy makrofagi, odpowiednio, poprzez zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) i mechanizmy trogocytozy.													
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Rybrevant® w monoterapii wskazany jest do leczenia dorosłych chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>EGFR</i> ), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.													
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	Amiwantamab w dawce i schemacie dawkowania zgodnym z ChPL Rybrevant® Zalecana dawka produktu Rybrevant® <table border="1" data-bbox="558 1496 1388 1617"> <thead> <tr> <th>Masa ciała chorego (w punkcie początkowym)<sup>25</sup></th> <th>Zalecana dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 80 kg</td> <td>1 050 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 80 kg</td> <td>1 400 mg</td> </tr> </tbody> </table> Schemat dawkowania produktu Rybrevant® <table border="1" data-bbox="558 1662 1388 1756"> <thead> <tr> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tygodnie od 1. do 4.</td> <td>Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)</td> </tr> <tr> <td>Od tygodnia 5.</td> <td>Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.</td> </tr> </tbody> </table>		Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) <sup>25</sup>	Zalecana dawka	< 80 kg	1 050 mg	≥ 80 kg	1 400 mg	Tygodnie	Schemat	Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)	Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.
Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) <sup>25</sup>	Zalecana dawka													
< 80 kg	1 050 mg													
≥ 80 kg	1 400 mg													
Tygodnie	Schemat													
Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)													
Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.													
<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	Program Lekowy B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca.													

<sup>24</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<sup>25</sup> przypadku późniejszych zmian masy ciała nie jest wymagane dostosowanie dawki

<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Rybrevant® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Rybrevant® powinien być podawany przez wykwalifikowany personel medyczny z dostępem do odpowiedniego zaplecza medycznego, potrzebnego do opanowania reakcji związanych z infuzją w przypadku ich wystąpienia.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p><u>Reakcje związane z infuzją</u></p> <p>U chorych leczonych amiwantamabem często występują reakcje związane z infuzją.</p> <p>Przed przystąpieniem do początkowej infuzji (tydzień 1.) należy podawać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją. W przypadku kolejnych dawek, wymagane jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Początkowa infuzja powinna zostać podana w dawkach podzielonych w tygodniu 1. (dni 1. i 2.).</p> <p>Terapię chorych należy prowadzić w warunkach z odpowiednim wsparciem medycznym do leczenia reakcji związanych z infuzją. Infuzje należy przerywać po zaobserwowaniu pierwszego objawu reakcji związanych z infuzją, niezależnie od ich ciężkości, a następnie podać poinfuzyjne produkty lecznicze, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po ustąpieniu objawów należy wznowić infuzję z szybkością wynoszącą 50% poprzedniej. W przypadku nawracających reakcji związanych z infuzją stopnia 3. lub stopnia 4., należy na stałe przerwać podawanie produktu Rybrevant.</p> <p><u>Choroba śródmiąższowa płuc</u></p> <p>U chorych leczonych amiwantamabem zgłaszano chorobę śródmiąższową płuc lub działania niepożądane, podobne do ILD.</p> <p>Należy kontrolować czy u chorych występują objawy wskazujące na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). W razie wystąpienia objawów, należy przerwać leczenie produktem Rybrevant® do czasu ich zbadania. Należy ocenić podejrzenie choroby śródmiąższowej płuc i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy trwale odstawić produkt Rybrevant® u chorych z potwierdzoną chorobą śródmiąższową płuc.</p> <p><u>Zaburzenia skóry i paznokci</u></p> <p>U chorych leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i sucha skóra. Należy poinstruować chorych, aby w trakcie leczenia produktem Rybrevant® oraz 2 miesiące po jego zakończeniu ograniczyli ekspozycję na słońce. Zalecana jest odzież ochronna i stosowanie kremów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum UVA/UVB. Do suchych obszarów skóry zalecany jest bezalkoholowy emolient w kremie. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych należy podawać kortykosteroidy miejscowe oraz antybiotyki miejscowe i (lub) doustne. W przypadku wystąpienia działań stopnia 3. lub źle tolerowanych działań stopnia 2., należy również podawać ogólnoustrojowe antybiotyki i doustne steroidy. Chorych, u których wystąpiła ciężka wysypka o nietypowym wyglądzie lub rozmieszczeniu, a także w przypadku braku poprawy w ciągu 2 tygodni, należy skierować niezwłocznie do dermatologa. W zależności od nasilenia objawów, należy zmniejszyć dawkę produktu Rybrevant® albo tymczasowo lub na stałe przerwać jego podawanie</p> <p>Zgłaszano wystąpienie toksycznej rozplywnej martwicy naskórka. W przypadku potwierdzenia wystąpienia TEN należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.</p> <p><u>Zaburzenia oka</u></p> <p>U chorych leczonych amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki. Chorych, u których wystąpiły nasilające się objawy zaburzeń dotyczących oczu, należy niezwłocznie skierować do okulisty; powinni oni też przerwać stosowanie soczewek kontaktowych aż do oceny objawów.</p>

	<p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Ten produkt leczniczy może być rozcieńczony w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku chorych kontrolujących zawartość sodu w diecie.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Do głównych działań niepożądanych leku należą: wysypka, reakcje związane z infuzją, toksyczne działanie na paznokcie, hipoalbuminemia, obrzęk, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, nudności i zaparcia.</p> <p>Ciężkie działania niepożądane to: ILD, reakcje związane z infuzją oraz wysypka.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Produkt leczniczy Rybrevant<sup>®</sup> obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Rybrevant<sup>®</sup>*

## 5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania amiwantamabu

### 5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>26</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje zagranicznych organizacji dla produktu leczniczego Rybrevant® (amiwantamab), z czego rekomendacja G-BA 2022 dotyczyła oceny dodatkowej korzyści związanej ze stosowaniem amiwantamabu w porównaniu z odpowiednim komparatorem. Rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Rybrevant® były negatywne.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono poniżej

---

<sup>26</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

Tabela 12.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Rybrevent® wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CADTH 2022 <sup>27</sup>	Negatywna	Dorośli chorzy z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym NDRP z insercją w eksonie 20 w genie EGFR, u których odnotowano progresję w czasie lub po leczeniu chemioterapią opartą na platynie.	CADTH nie rekomenduje refundacji produktu leczniczego Rybrevent® w ocenianym wskazaniu. W rekomendacji CADTH ocenę skuteczności i bezpieczeństwa amiwantamabu oparto o wyniki badania <i>CHRYSALIS</i> . Stwierdzono, iż istnieje niepewność co do wielkości korzyści klinicznych związanych z leczeniem amiwantamabem, ponieważ badanie było nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej oraz z małą wielkością próby. Ponadto nie można było wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących wpływu amiwantamabu na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) ze względu na wyniki oparte na małej podgrupie 36 chorych. Ze względu na brak komparatora, potencjalna korzyść kliniczna w stosunku do innych metod leczenia jest niejasna. Pomimo, że Wnioskodawca dostarczył wyniki porównania AMW z komparatorem na podstawie porównania pośredniego z dopasowaniem populacji, CADTH twierdzi że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków o względnej skuteczności AMW z wybranymi lekami (TKI, immunoterapia, chemioterapia nieoparta na platynie).
HAS 2022	Negatywna	Dorośli chorzy z zaawansowanym NDRP z insercją w eksonie 20 w genie EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.	HAS nie rekomenduje umieszczenia produktu leczniczego Rybrevent® na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu. Swoją decyzję opiera o wyniki badania <i>CHRYSALIS</i> i uzasadnia brakiem możliwości oceny wielkości korzyści klinicznych związanych z amiwantamabem ze względu na brak grupy kontrolnej i bezpośredniego porównania z dostępnymi komparatorami.
NICE 2022	Negatywna	Dorośli chorzy z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym NDRP z insercją w eksonie 20	NICE nie rekomenduje amiwantamabu do rutynowego stosowania w rozpatrywanym wskazaniu. Swoją decyzję argumentuje brakiem

<sup>27</sup> wersja draft

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		w genie EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.	bezpośredniego porównania amiwantamabu z komparatorami. Stwierdzono, że szacowana opłacalność leku jest niepewna.
G-BA 2022	Ocena dodatkowej korzyści <sup>28</sup>	Dorośli chorzy z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym NDRP z insercją w eksonie 20 w genie EGFR, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, u których wskazana jest dalsza chemioterapia.	Nie została udowodniona dodatkowa korzyść ze stosowania amiwantamabu w porównaniu z odpowiednimi komparatorami (docetaksel, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, pemetreksed, BSC). Stwierdzono, że porównanie pośrednie nie może zostać wykorzystane do oceny dodatkowej korzyści.

<sup>28</sup> Dokument zawiera ocenę dodatkowej korzyści uzyskiwanej przez chorych poddawanych terapii analizowaną interwencją w porównaniu do komparatora. Komparator jest odpowiednią terapią stosowaną w danym wskazaniu zgodną z obecnym stanem wiedzy.



---

### **5.1.2.Rekomendacje AOTMiT**

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>29</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania Rybrevant® w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji zagranicznych dla produktu leczniczego Rybrevant® (amiwatamab).

---

<sup>29</sup> W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

---

## 6. Komparatory

### 6.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza dostępnych wytycznych klinicznych wskazuje, że **jedynie wytyczne NCCN z 2022 roku prezentują algorytm postępowania u chorych z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR***. Wytyczne *NCCN 2022* w 2L+ linii leczenia zalecają:

- **amiwantamab, mobocertynib;**
- **leczenie immunoonkologiczne:** niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab;
- **chemioterapię nieopartą na platynie:** docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, ramucyrumab / docetaksel, paklitaksel związany z albuminą.

Należy zauważyć, że przed wprowadzeniem do obrotu amiwantamabu i mobocertinibu nie było dostępnych żadnych terapii o działaniu ukierunkowanym na insercje w eksonie 20 genu kodującego *EGFR*, a wytyczne *NCCN 2022* jako jedyne prezentują schemat leczenia we wnioskowanej populacji i uwzględniają ww. terapie. W związku z powyższym do tej pory nie było standardów postępowania w rozpatrywanej populacji, a chorzy otrzymywali terapie dostępne w leczeniu NDRP. Wniosek ten potwierdza informacja zawarta w dokumencie EMA 2022 roku, która mówi że w populacji docelowej w praktyce klinicznej stosuje się takie same schematy leczenia jak w przypadku chorych bez mutacji w genie *EGRF* [EMA 2022].

Wśród opcji zalecanych przez pozostałe wytyczne w II lub kolejnych liniach leczenia u chorych z zaawansowanym NDRP wymienia się:

- **leczenie immunoonkologiczne:** niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab;
- **chemioterapię** (opartą/nieopartą na platynie);
- **inhibitory TKI:** I generacji: erlotynib, gefitynib; II generacji: afatynib; III generacji: ozymertynib u chorych poprzednio leczonych inhibitorami *EGFR* pierwszej lub drugiej generacji);
- **chemioterapię w terapii skojarzonej np.** z inhibitorem VEGF (bewacyzumabem), leczeniem immunoonkologicznym lub TKI (docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem), chemioterapia dwulekowa oparta na platynie.
- **inne terapie** np. paliatywna radioterapia, leczenie objawowe.

W domenie publicznej zidentyfikowano również przegląd systematyczny, którego celem było m.in. zidentyfikowanie wszystkich dowodów o skuteczności i bezpieczeństwie terapii stosowanych u chorych na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR* [Burnett 2021]. Łącznie zidentyfikowano 78 badań, w tym 16 badań prezentujących wyniki kliniczne u chorych leczonych w 2L+ linii leczenia. Badania włączone do przeglądu to badania obserwacyjne, a więc opisujące rzeczywistą praktykę kliniczną. Wśród terapii stosowanych u chorych z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR* znalazły się m.in. terapia immunoonkologiczna, różne schematy chemioterapii, inhibitory TKI, amiwantamab, mobocertynib. Powyższe informacje potwierdzają, że chorzy z wnioskowanej populacji otrzymują terapie z szerszej puli leków dostępnych w leczeniu NDRP.

Należy również zauważyć, że w przypadku oznaczeń zmian genetycznych na poziomie DNA w genie *EGFR* pierwszą z wyboru techniką jest qPCR. Ankietowani eksperci kliniczni wskazali, że u niemalże wszystkich chorych w diagnostyce mutacji genu *EGFR* w polskiej praktyce

klinicznej wykorzystuje się metodę PCR. Wiarygodność badań molekularnych w dużym stopniu zależy m.in. od jakości i ilości pobranego materiału. Zwykle ilość materiału kierowanego do badań genetycznych jest ograniczona. Obserwujemy również stale rosnącą liczbę markerów molekularnych wchodzących w rekomendowany zakres kompleksowej diagnostyki genetycznej. Metoda PCR ma przy tym ograniczone możliwości równoczesnej oceny wielu lokalizacji jednego genu oraz wielu genów [Raport 2021]. Metoda PCR jest zwykle wykonywana sekwencyjnie w celu zidentyfikowania tylko najczęstszych zmian genetycznych [Pennel 2019]. Co więcej, testy PCR mają ograniczoną zdolność wykrywania molekularnie heterogenicznych mutacji, w tym mutacji w eksonie 20 w genie *EGFR* [Feng 2018, Riess 2018]. Biorąc pod uwagę ograniczoną ilość materiału do badań molekularnych oraz ograniczenia związane z techniką PCR istnieje ryzyko, że u części chorych w populacji docelowej, insercja w eksonie 20 nie zostanie zdiagnozowana, a chorzy ci będą stosować terapie zalecane w NDRP.

W związku z powyższym jako komparator przyjęto **terapię wskazane przez eksperów klinicznych w badaniu ankietowym** oraz **dodatkowo** inhibitory TKI i chemioterapię skojarzoną, które pojawiają się w wytycznych klinicznych w leczeniu NDRP oraz w przeglądzie systematycznym *Burnett 2021* opisującym praktykę kliniczną u chorych z insercją w eksonie 20. Z kolei zalecany w wytycznych *NCCN 2022* mobocertynib nie może stanowić komparatora dla amiwantamabu, ponieważ jest to opcja terapeutyczna niezarejestrowana w UE.

Reasumując stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla amiwantamabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- **chemioterapia niezawierająca platyny** (nie-Pt Chemo): docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina<sup>30</sup>;
- **immunoterapia** (IO): niwolumab, atezolizumab<sup>30</sup>
- **inhibitory kinazy tyrozynowej** (TKI): erlotynib, gefitynib, nintedanib
- **chemioterapia<sup>31</sup> w terapii skojarzonej** np. z immunoterapią<sup>32</sup> lub inhibitorami TKI (docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem), chemioterapia dwulekowa

Wymienione powyżej leki stosowane w ramach chemioterapii są finansowana w Polsce we wskazaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, a inhibitory TKI w II linia leczenia NDRP

<sup>30</sup> Terapie wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym.

<sup>31</sup> Nieoparta na platynie (terapię jak wyżej) lub oparta na platynie (cisplatyna, karboplatyna)

<sup>32</sup> Terapie jak wyżej

---

z mutacją w genie *EGFR*. Z kolei immunoterapia dotyczy chorych, dla których świadczeniodawcy złożyli wnioski na terapie w ramach RDTL.

## 6.2. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne stosowane w populacji docelowej, wybrane jako komparatory dla amiwantmabu.

**Tabela 13.**  
**Charakterystyka komparatorów**

Komparator <sup>33</sup> , kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>34</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<b>Chemioterapia niezawierająca platyny</b>					
Docetaksel, Kod ATC: L01CD02	22.05.2012 r., Accord Healthcare Limited	Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rak piersi</li> <li>• niedrobnokomórkowy rak płuca</li> <li>• rak gruczołu krokowego</li> <li>• gruczolakorak żołądka</li> <li>• rak głowy i szyi</li> </ul>	Zalecana dawka to 75 mg/m <sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii u chorych po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny.	W ramach katalogu chemioterapii: <u>Wskazanie:</u> załącznik C.19., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny
Pemetreksed, Kod ATC: L01BA04	16.11.2020 r., Accord Healthcare S.L.U.	Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folianiny niezbędne dla podziału komórek.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• złośliwy międzybłoniak opłucnej</li> <li>• niedrobnokomórkowy rak płuca</li> </ul>	<u>Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> pc. Należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m <sup>2</sup> pc.	W ramach katalogu chemioterapii: <u>Wskazanie:</u> załącznik C.49., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny

<sup>33</sup> Opisano jeden wybrany produkt leczniczy

<sup>34</sup> Opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Komparator <sup>33</sup> , kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>34</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia</p> <p><u>Pemetreksed w monoterapii:</u> w przypadku chorych na NDRP poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia</p> <p><u>Premedykacja:</u> w celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia chory powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów.</p>	
Gemcytabina, Kod ATC: L01BC05	18.11.2011 r., Accord Healthcare Limited	Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP)	M.in. rak miejscowo zaawansowany lub z przerzutami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak pęcherza moczowego; w skojarzeniu z cisplatyną</li> <li>• gruczolakorak trzustki;</li> </ul>	<u>Monoterapia:</u> Zalecane dawka wynosi 1000 mg/m <sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tyg., po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy	W ramach katalogu chemioterapii: <u>Wskazanie:</u> załącznik C.28., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny

Komparator <sup>33</sup> , kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>34</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedrobnokomórkowy rak płuca; w skojarzeniu z cisplatyną</li> <li>nabłonkowy rak jajnika; w skojarzeniu z karboplatyną</li> </ul>	<p>cykl leczenia jest następnie powtarzany.</p> <p><u>Terapia skojarzona:</u> w leczeniu skojarzonym z paklitaksellem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21- dniowego cyklu.</p>	
Paklitaksel, Kod ATC: L01CD01	18.11.2011 r., Accord Healthcare Limited	<p>Paklitaksel łączy się z pojednostką β tubuliny i zaburza funkcję mikrotubul. w obecności paklitakselu powstają mikrotubule, które nie spełniają swojej funkcji: są krótsze, bardziej elastyczne, stabilniejsze i nie ulegają depolimeryzacji. W efekcie nie wytwarza się prawidłowe wrzeciono mitotyczne, dochodzi do uszkodzenia chromosomów i zahamowania podziału komórkowego, co finalnie prowadzi do śmierci komórki.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rak jajnika</li> <li>rak piersi</li> <li>zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca</li> <li>mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS</li> </ul>	<p>Zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godz., a następnie dawka 80 mg/m<sup>2</sup> pc. cisplatyny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia.</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii: <u>Wskazanie:</u> załącznik C.47., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
Winorelbina, Kod ATC: L01CA04	5.11.2008 r., Sandoz GmbH	<p>Winorelbina jest lekiem cytostatycznym z rodziny alkaloidów barwinka różowatego. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się głównie z mikrotubulami mitotycznymi. Wpływ na mikrotubule aksonalne zaznacza się tylko przy dużych stężeniach. Indukcja spiralizacji tubuliny jest</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedrobnokomórkowy raka płuca (stadium 3 lub 4)</li> <li>w monoterapii u chorych z przerzutowym rakiem piersi (stadium 4), gdy chemioterapia oparta na schematach zawierających antracykliny lub taksany okazała się nieskuteczna</li> </ul>	<p><u>Monoterapia:</u> zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25-30 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanych raz w tyg.</p> <p><u>Terapia skojarzona:</u> w chemioterapii wielolekowej schemat dawkowania zależy od protokołu chemioterapii.</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii: <u>Wskazanie:</u> załącznik C.63., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>



Komparator <sup>33</sup> , kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>34</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		mniejsza niż po zastosowaniu winkrystyny. Winorelbina hamuje podziały mitotyczne w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub podczas następnej mitozy.	lub nie może być zastosowana	Produkt leczniczy może być stosowany w zwykłej dawce (25-30 mg/m <sup>2</sup> pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co 3 tyg. w 1. i 5. dniu lub w 1. i 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii.	
<b>Chemioterapia oparta na platynie</b>					
Cisplatyna, Kod ATC: L01XA01	19.03.2012 r., EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra</li> <li>chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy</li> <li>zaawansowany rak pęcherza moczowego,</li> <li> płaskonabłonkowy rak głowy i szyi</li> <li>rak płuca</li> </ul>	<p><u>Monoterapia:</u> zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana co 3 do 4 tyg.</li> <li>dawka 20 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni</li> </ul> <p>Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m<sup>2</sup> pc., co 3 do 4 tygodnie.</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii: <u>Wskazanie:</u> załącznik C.11., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
Karboplatyna, Kod ATC: L01XA02	27.10.1999 r., EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Lek wykazywał działanie porównywalne do działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne</li> <li>drobnokomórkowy rak płuca</li> </ul>	<p>Dotychczas nieleczeni dorośli z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylniej (podawanej przez 15 do 60 min).</p> <p>Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii: <u>Wskazanie:</u> załącznik C.6., m.in. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>

Komparator <sup>33</sup> , kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>34</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny.		i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $\geq 2\ 000$ komórek/mm <sup>3</sup> , a liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm <sup>3</sup> .	
<b>Immunoterapia</b>					
Niwolumab, Kod ATC: L01XC17	19.06.2015 r., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin.	M.in. <ul style="list-style-type: none"> <li>czerniak</li> <li>leczenie uzupełniające czerniaka</li> <li>niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</li> <li>złośliwy międzybłoniak opłucnej</li> </ul>	Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tyg. w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tyg. oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tyg. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tyg. w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tyg.	Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.
Atezolizumab, Kod ATC: jeszcze nie przydzielony	Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited	Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających	<ul style="list-style-type: none"> <li>miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak urotelialny po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub chorzy,</li> </ul>	Zalecana dawka wynosi 1 200 mg, podawana dożylnie co 3 tyg.	Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.

Komparator <sup>33</sup> , kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>34</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.	<p>którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowo zaawansowany lub rozsiały niedrobnokomórkowy rak płuca po wcześniejszej chemioterapii</li> </ul>		
<b>Inhibitory kinazy tyrozynowej</b>					
Erlotynib, Kod ATC: L01EB02	19.09.2005 r. Roche Registration GmbH	Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>EGFR</i> znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację <i>EGFR</i> . <i>EGFR</i> ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nieklinicznych hamowanie fosfotyrozyny <i>EGFR</i> prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedrobnokomórkowy rak płuca</li> <li>• rak trzustki</li> </ul>	Zalecana dawka dobową wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana $\geq 1$ godz. przed posiłkiem lub $\geq 2$ godz. po posiłku.	<p>W ramach katalogu chemioterapii:</p> <p><u>Wskazanie:</u> załącznik C.81 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) określony jako NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i></p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
Gefitynib, Kod ATC: L01EB01	11.04.2019 r., Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Naskórkowy czynnik wzrostu i jego receptor <i>EGFR</i> zostały zidentyfikowane jako główne czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja <i>EGFR</i> w komórce nowotworowej jest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedrobnokomórkowy rak płuca, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, z aktywującą mutacją <i>EGFR</i>-TK</li> </ul>	Zalecana dawka to 250 mg (jedna tabletkę) raz na dobę.	<p>W ramach katalogu chemioterapii:</p> <p><u>Wskazanie:</u> załącznik C.81 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C.34) określony jako NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i></p>

Komparator <sup>33</sup> , kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>34</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów.			Poziom odpłatności: bezpłatny
Nintedanib, Kod ATC: L01EX09	21.11.2014 r., Boehringer Ingelheim International GmbH	Nintedanib jest inhibitorem angiokinaz o potrójnym mechanizmie działania, blokującym aktywność kinaz receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1-3), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α i β) i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1-3). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenylozotryfosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, co jest niezbędne dla proliferacji i przeżycia komórek śródbłonka, jak i komórek okołonaczyniowych (pericytów i komórek mięśni gładkich naczyń). Oprócz tego hamowana jest fms-podobna kinaza tyrozynowa białek (Flt)-3, kinaza tyrozynowa białek specyficzna dla limfocytów (Lck) i kinaza tyrozynowa białek protoonkogenów src (Src).	<ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu</li> </ul>	Zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godz. odstępach, w dniach 2. do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem.  Nie wolno podawać produktu Vargatef w dniu podania docetakselu, tzn. w 1. dniu cyklu leczenia.	Produkt leczniczy finansowany w Polsce w ramach Programów Lekowych B.87 i B.6., gdzie B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca.

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL Docetaxel Accord®, ChPL Pemetrexed Accord®, ChPL Gemcitabinum Accord®, ChPL Paclitaxelum Accord®, ChPL Neocitec®, Cisplatin-Ebewe®, ChPL Carboplatin - Ebewe®, ChPL Opdivo®, ChPL Tecentriq®, ChPL Tarceva®, ChPL Gefitinib Accord®, ChPL Vargatef® i Obwieszczenia MZ

## 7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla Rybrevant® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, obecność choroby resztkowej);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Zgodnie z wytycznymi FDA analiza OS (ang. *overall survival* – przeżycie całkowite), stanowi standardowy punkt końcowy do oceny korzyści klinicznych leków stosowanych wśród chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego NDRP [FDA 2015]. W badaniach klinicznych w onkologii OS jest nazywany złotym standardem, ponieważ nie podlega stronniczości w ocenie – zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [Aggarwal 2017].

Długotrwały okres obserwacji niezbędny do zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń w celu sformułowania wniosków dotyczących istotności statystycznej stanowi jeden z głównych ograniczeń tego punktu końcowego. Ponadto dłuższy okres obserwacji na większych próbach chorych może wiązać się ze stosowaniem kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na ocenę OS. W związku z tym wynik OS może nie być bezpośrednio związany z badaną interwencją, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą otrzymywać różne schematy terapeutyczne, inne niż badana terapia. Analiza OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż inne punkty końcowe [Anagnostou 2017].

Wytyczne FDA dotyczące stosowania punktów końcowych w procesie zatwierdzenia nowych terapii mówią, że PFS może być odpowiednim, pierwszorzędowym punktem końcowym, jeśli badania kliniczne zostało zaprojektowane do wykazania dużego efektu leczenia, mierzonego zarówno za pomocą HR jak i bezwzględnej różnicy median. Ze względu na subiektywność w pomiarach PFS oraz faktu, że oceny zależą od częstotliwości, dokładności, odtwarzalności i kompletności pomiarów, zaobserwowana wielkość efektu powinna być znacząca i statystycznie istotna. Jeżeli ocena PFS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy do ustalenia skuteczności terapii, należy przedstawić dowody braku stronniczości badacza w ocenie tego punktu, na przykład poprzez weryfikację oceny badacza na losowej próbie kontrolnej przeprowadzonej przez niezależny komitet [FDA 2015].

Zgodnie z wytycznymi FDA należy stosować dobrze zdefiniowane i niezawodne narzędzia do pomiaru jakości życia chorych, które rozróżniają podstawowe korzyści z leczenia w docelowej populacji. W celu interpretacji jakości życia raportowanej przez chorego przydatne jest zebranie pełnego rejestru wszystkich dawek jednocześnie stosowanych leków, takich jak leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, które mogą prowadzić do błędów w interpretacji jakości życia i ograniczać zdolność do różnicowania skutków leczenia przeciwnowotworowego oraz skutków wynikających z jednoczesnego przyjmowania leków. [FDA 2015].

Przy wyborze punktów końcowych dot. skuteczności należy mieć na uwadze, że NDRP jest heterogenną chorobą o różnej odpowiedzi na leczenie w odmiennych podgrupach molekularnych i histopatologicznych. Zalecane jest prospektywne zaplanowanie badań klinicznych w celu oceny ww. różnic w działaniu terapeutycznym badanych interwencji [FDA 2015].

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

## 8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.



## 8.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Rybrevant®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

**Tabela 14.**  
**Schemat PICOS**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia												
<b>Podetap I – bazy główne</b>														
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.												
<b>Interwencja</b>	Amiwantamab w dawce i schemacie dawkowania zgodnym z ChPL Rybrevant® Zalecana dawka produktu leczniczego Rybrevant® <table border="1" data-bbox="389 1122 991 1274"> <thead> <tr> <th>Masa ciała chorego (w punkcie początkowym)<sup>35</sup></th> <th>Zalecana dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 80 kg</td> <td>1 050 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 80 kg</td> <td>1 400 mg</td> </tr> </tbody> </table> Schemat dawkowania produktu leczniczego Rybrevant® <table border="1" data-bbox="389 1317 991 1458"> <thead> <tr> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tygodnie od 1. do 4.</td> <td>Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)</td> </tr> <tr> <td>Od tygodnia 5.</td> <td>Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.</td> </tr> </tbody> </table>	Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) <sup>35</sup>	Zalecana dawka	< 80 kg	1 050 mg	≥ 80 kg	1 400 mg	Tygodnie	Schemat	Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)	Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) <sup>35</sup>	Zalecana dawka													
< 80 kg	1 050 mg													
≥ 80 kg	1 400 mg													
Tygodnie	Schemat													
Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)													
Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.													
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>chemioterapia niezawierająca platyny</b> (nie-Pt Chemo): docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina</li> <li><b>immunoterapia (IO)</b>: niwolumab, atezolizumab</li> <li><b>inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI)</b>: erlotynib, gefitynib, nintedanib</li> <li><b>chemioterapia<sup>36</sup> w terapii skojarzonej</b> np. z immunoterapią<sup>37</sup> lub inhibitorami TKI (docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem), chemioterapia dwulekowa</li> </ul>	Niezgodny z założeniami.												
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:	Niezgodne z założeniami.												

<sup>35</sup> przypadku późniejszych zmian masy ciała nie jest wymagane dostosowanie dawki

<sup>36</sup> nieoparta na platynie (terapię jak wyżej) lub oparta na platynie (cisplatyna, karboplatyna)

<sup>37</sup> Terapie jak wyżej

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia wolnego od progresji choroby;</li> <li>• czas przeżycia całkowitego;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje <u>pełnotekstowe</u> . <b>Komentarz:</b> do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla <u>najdłuższej</u> dostępnej dany odcięcia.	
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.

---

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

---

### 3.8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 15.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

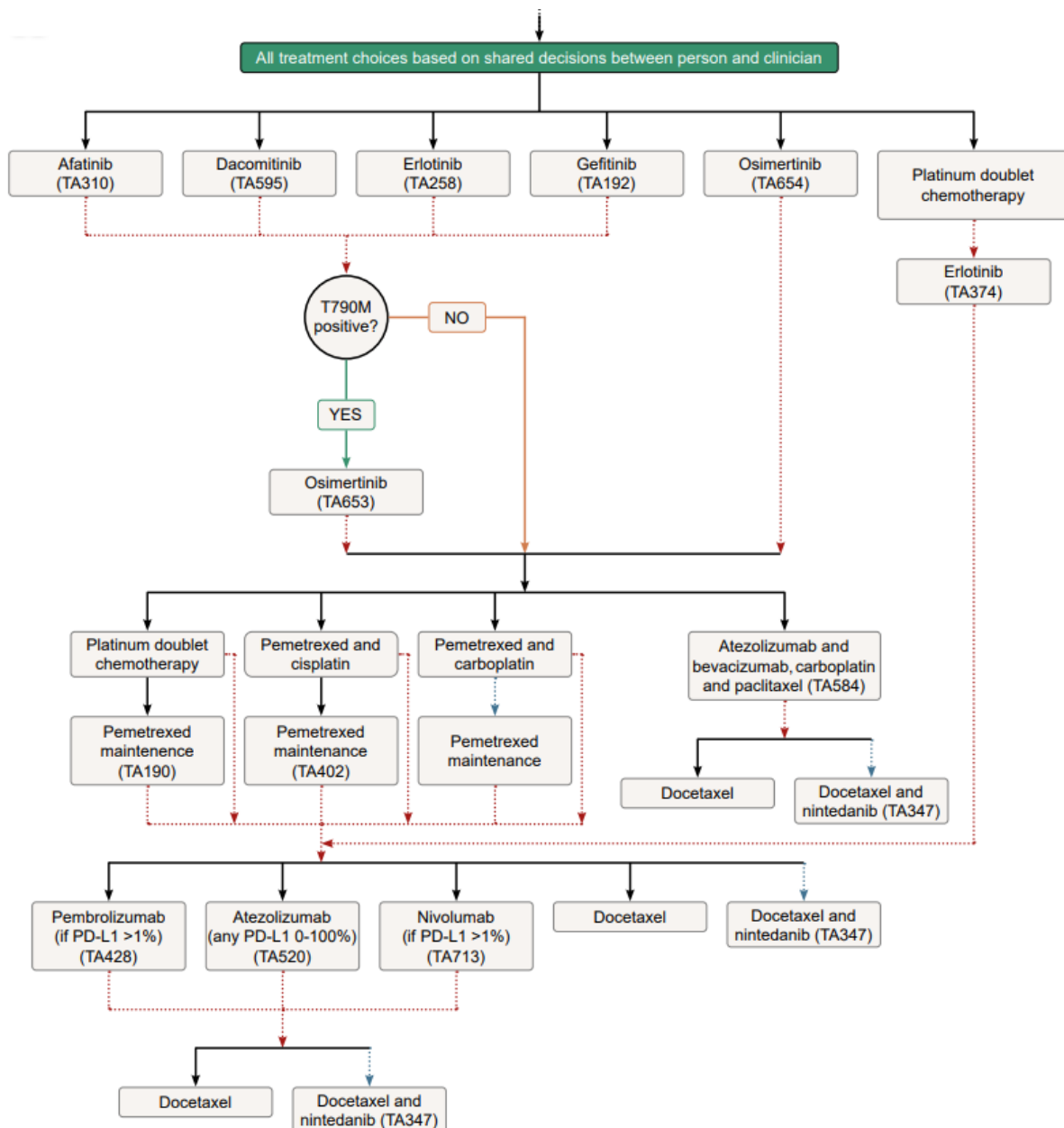
Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 1
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> i 6

## 9. Załączniki

### 9.1. Wytyczne kliniczne

Rysunek 5.

Schemat postępowania w leczeniu chorych z NDRP z mutacją *EGFR-TKI* [NICE 2022]



### 9.2. Opis poziomu rekomendacji i siły dowodów

Poziom rekomendacji:

- A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
- B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- C – wskazania określane indywidualnie

Siła dowodów:

- I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;
- II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);
- III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;
- IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.

### ***NCCN 2022***

Poziom rekomendacji:

- 1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN;
- 2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN.
- 2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie stanowiska NCCN.

### ***ASCO i CCO 2020/ ASCO i CCO 2019***

Poziom rekomendacji:

- Wysoki – wysoki poziom ufności, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto, a dalsze badania bardzo nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.

- Średni – pośredni poziom ufności, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą one zmienić wielkość efektu.
- Niski – niski poziom ufności, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i / lub kierunek tego efektu.
- Niewystarczający – dowody są niewystarczające, aby rozpoznać prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą lepiej poinformować temat. Oparcie się na zgodnej opinii ekspertów może być uzasadnione, aby zapewnić wytyczne na ten temat, dopóki nie będą dostępne lepsze dowody.

#### Siła dowodów:

- Mocna – istnieje duża pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki. Jest to oparte na: a) mocnych dowodach prawdziwego efektu netto (np. korzyści przewyższają szkody); b) spójne wyniki, bez lub z niewielkimi wyjątkami; c) niewielkie lub żadne obawy dotyczące jakości studiów; i / lub d) zakres zgody panelu ekspertów. Inne ważne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) również mogą wymagać mocnej rekomendacji.
- Umiarkowana – istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki. Jest to oparte na: a) dobrych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają szkody); b) spójne wyniki, z drobnymi i / lub nielicznymi wyjątkami; c) niewielkie i / lub nieliczne obawy dotyczące jakości badań; i / lub d) zakres zgody panelu ekspertów. Inne ważne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać umiarkowane zalecenie.
- Słaba – istnieje pewna ufność, że zalecenie to oferuje najlepsze aktualne wytyczne dotyczące praktyki. Jest to oparte na: a) ograniczonych dowodach prawdziwego efektu netto (np. korzyści przewyższają szkody); b) spójne wyniki, ale z ważnymi wyjątkami; c) obawy dotyczące jakości badań; i / lub d) zakres zgody panelu ekspertów. Inne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać słabą rekomendację.

#### **ESMO 2020**

#### Poziom rekomendacji:

- A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazującymi korzyści istotne klinicznie – stanowczo rekomendowane;

- B – rekomendacja oparta na dowodach o średniej lub wysokiej jakości wykazującymi ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane.

Siła dowodów:

- I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego dobrej jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych;
- II – dowody naukowe z kilku randomizowanych badań klinicznych z niską próbą z ryzykiem występowania błędów metodologicznych (niska jakość badań) lub z metaanaliz opartych na takich badaniach ze stwierdzoną ich heterogenicznością.
- III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych

### **AIOM 2019**

Poziom rekomendacji:

- Wysoki (wysoki stopień ufności w wynikach badania): wysokie prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego.
- Umiarkowany (umiarkowany stopień zaufania do wyników badania): umiarkowane prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego, ale ograniczona możliwość, że jest on zasadniczo inny.
- Niski (niski stopień ufności w wynikach badania): ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego, z dużym prawdopodobieństwem, że jest zasadniczo różny.
- Bardzo niski (bardzo niski stopień ufności w wynikach badania): bardzo ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego, z bardzo wysokim prawdopodobieństwem, że jest on zasadniczo różny.

Siła dowodów:

- Mocne: Interwencja powinna być traktowana jako leczenie z wyboru (korzyści przewyższają ryzyko).
- Warunkowo: Interwencję można uznać za leczenie z wyboru (nie ma pewności, czy korzyści przewyższają ryzyko).
- Warunkowe przeciw: Interwencji nie należy traktować jako leczenia z wyboru, z wyjątkiem wybranych przypadków po dyskusji z chorym (nie ma pewności, czy korzyści przewyższają ryzyko).



---

## **SEOM 2018**

Poziom rekomendacji:

- A – rekomendacja oparta na dowodach dobrej jakości;
- B – rekomendacja oparta na dowodach umiarkowanej jakości

Siła dowodów:

- I – dowody naukowe z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania randomizowanego;
- II – dowody naukowe z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania, z badania kohortowego lub badania kliniczno-kontrolnego (najlepiej przeprowadzonego w więcej niż 1 ośrodku), z serii przypadków lub istotne wyniki na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych

## **ASCO 2017**

Poziom rekomendacji:

- mocna – istnieje wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: (1) – mocnym dowodzie o prawdziwym efekcie netto, np. korzyści przeważają nad ryzykiem; (2) – zgodnych wynikach bez wyjątków (lub z nielicznymi wyjątkami); (3) – nielicznych lub braku wątpliwości dotyczących jakości badań; (4) – zgody Zespołu Ekspertów;
- umiarkowana – istnieje umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: (1) – dobrych dowodach o prawdziwym efekcie netto, np. korzyści przeważają nad ryzykiem; (2) – zgodnych wynikach z nielicznymi lub kilkoma wyjątkami; (3) – kilku lub nielicznych wątpliwościach dotyczących jakości badań; (4) – zgody Zespołu Ekspertów.

Siła dowodów:

- wysoka – istnieje wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i właściwy kierunek korzyści netto, istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią wielkość i kierunek korzyści netto;
-

- 
- średnia – istnieje umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i właściwy kierunek korzyści netto, istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią kierunek korzyści netto, możliwe jest jednak, że wpłyną na jego wielkość.
-

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

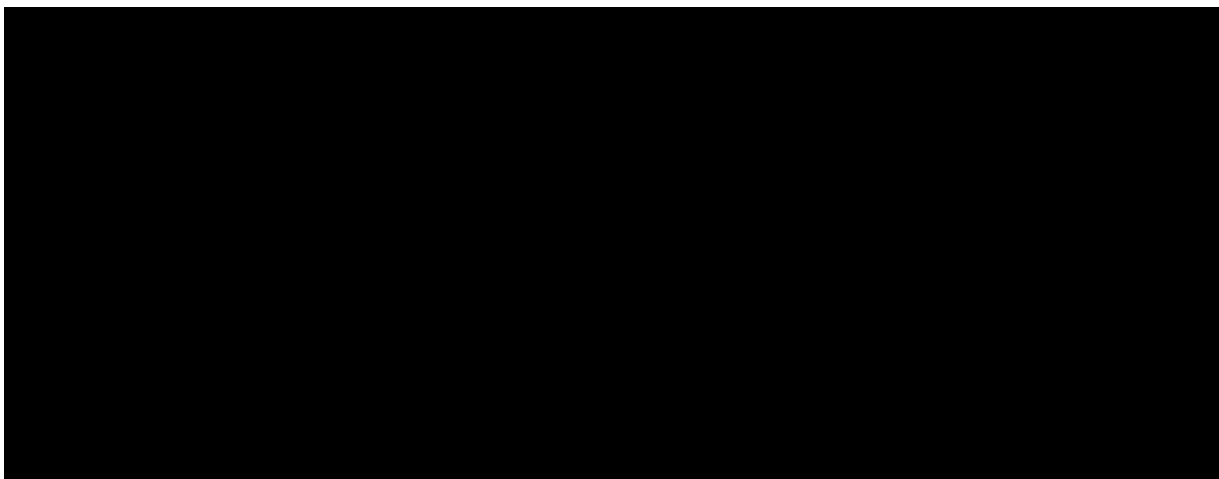
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO z 2015 roku.....	14
Tabela 2. Częstość występowania zaburzeń genetycznych w NDRP .....	16
Tabela 3. Skala sprawności ECOG .....	18
Tabela 4. Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą być zlokalizowane przerzuty odległe (M) w raku płuca.....	22
Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca .....	23
Tabela 6. Charakterystyka ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 .....	26
Tabela 7. Liczebność populacji docelowej wskazana przez ankietowanych ekspertów klinicznych .....	28
Tabela 8. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP .....	35
<b>.....</b> .....	44
Tabela 10. Technologie medyczne stosowane w terapii raka prostaty .....	45
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Rybrevant® .....	51
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Rybrevant® wydanych przez zagraniczne organizacje .....	55
Tabela 12. Charakterystyka komparatorów .....	62
Tabela 13. Schemat PICOS .....	73
Tabela 14. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	76

---

## 11. Spis rysunków

Rysunek 2. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego.....	13
Rysunek 3. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 [KRN].....	27
Rysunek 4. Liczba chorych z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce [AWA Alektynib].....	28
Rysunek 5. Schemat postępowania u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NDRP z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w obrębie genu <i>EGFR</i> .....	32
Rysunek 6. Schemat postępowania w leczeniu chorych z NDRP z mutacją <i>EGFR-TKI</i> [NICE 2022].....	77

---

## 12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Aggarwal 2017	Aggarwal C., Borghaei H., <i>Treatment Paradigms for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer at Academic Medical Centers: Involvement in Clinical Trial Endpoint Design</i> , <i>Oncologist</i> 2017, 22(6): 700-708
AJCC 2018	Wspólny Amerykański Komitet nad Rakiem, <a href="https://www.jtcvs.org/article/s0022-5223(17)32136-0/pdf">https://www.jtcvs.org/article/s0022-5223(17)32136-0/pdf</a> (data dostępu: 20.03.2022 r.)
Allemani 2018	Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R. i in., <i>Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries</i> , <i>Lancet</i> 2018, 391(10125): 1023-1075
Anagnostou 2017	Anagnostou V., Yarchoan M., Hansen A.R. i in., <i>Immuno-oncology Trial Endpoints: Capturing Clinically Meaningful Activity</i> , <i>Clinical Cancer Research</i> 2017, 23(17): 4959–4969
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
AWA Alektynib	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alecensa® (alektynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C 34)”- III linia, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/148/AWA/148_AWA_OT.4331.2.9.2018_Alecensa_NDRP_III_linia_2018.09.27_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/148/AWA/148_AWA_OT.4331.2.9.2018_Alecensa_NDRP_III_linia_2018.09.27_BIP.pdf</a> (data dostępu: 27.01.2022 r.)
BIA Rybrevant®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Rybrevant®
Burnett 2021	Burnett H., Emich H., Carroll C. I in., <i>Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review</i> , <i>PLoS One</i> 2021, 16(3): e0247620
Cherny 2015	Cherny N.I., Sullivan R., Dafni U. i in., <i>A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)</i> , <i>Annals of Oncology</i> , 2015
ChPL Docetaxel Accord®	Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf</a> , data dostępu: 20.04.2022 r.
ChPL Gemcitabinum Accord®	Charakterystyka produktu leczniczego ChPL Gemcitabinum Accord®, <a href="http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-09_Gemcitabine_Accord_SmPC_2g_clean.pdf">http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-09_Gemcitabine_Accord_SmPC_2g_clean.pdf</a> , data dostępu: 20.04.2022 r.
ChPL Paclitaxelum Accord®	Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxelum Accord®, <a href="http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-10_Paclitaxelum_Accord_SPC_clean.pdf">http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-10_Paclitaxelum_Accord_SPC_clean.pdf</a> , data dostępu: 20.04.2022 r.
ChPL Pemetrexed Accord®	Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Accord®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu: 20.04.2022 r.
ChPL Rybrevant®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybrevant®
Didkowska 2019	Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku</i> , KRiN i Centrum Onkologii 2019
Dylewska 2016	Dylewska M., Mikułowska M., Nowak S., <i>Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna 2016</i> , Warszawa listopad 2016
ECOG	ECOG-ACRIN Cancer Research Group (ECOG-ACRIN), <a href="https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/">https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/</a> (data dostępu: 26.01.2022)



Referencja	Opis bibliograficzny
Eisenhauer 2009	Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. i in., <i>New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)</i> , European Journal of Cancer 2009, 45(2): 228-247
EMA 2022	EMA EPAR, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 15.04.2022 r.)
FDA 2015	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry 2015</i>
Feng 2018	Feng Y et al., <i>Exploratory analysis of introducing next-generation sequencing-based method to treatment-naive lung cancer patients</i> , J Thorac Dis 2018; 10(10): 5904–5912.
GETMEDI	Programy lekowe 2018, <a href="https://getmedi.pl/static/grafika/articles/0214/GETMEDI_programy_lekowe_2018.pdf">https://getmedi.pl/static/grafika/articles/0214/GETMEDI_programy_lekowe_2018.pdf</a> (data dostępu: 27.01.2022 r.)
Kerr 2014	Kerr K.M., Bubendorf L., Edelman M.J. i in., <i>Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer</i> , Annals of Oncology 2014, 25(9): 1681–1690
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 13.04.2022 r.)
Krawczyk 2015	Krawczyk P., Ramlau R., Spychalski Ł. i in., <i>Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce</i> . Raport, Warszawa: Fundacja Wygrajmy Zdrowie, 2015
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a> (data dostępu: 27.01.2022 r.)
Kutkowska 2017	Kutkowska J., Porębska I., Rapak A., <i>Niedrobnokomórkowy rak płuca – mutacje, celowane i skojarzone terapie</i> , Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online), 2017, 71: 431-445
Leduc 2017	Leduc C., Merlio J.P., Besse B. i in., <i>Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program</i> , Annals of Oncology 2017, 28(11): 2715-2724
Lindeman 2018	Lindeman N.I., Cagle P.T., Aisner D.L. i in., <i>Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology</i> , The Journal of Molecular Diagnostics 2018, 20(2): 129-159
Nojszewska 2019	Nojszewska E., <i>Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze</i> , Polska Grupa Raka Płuca 2019
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.04.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.05.2022 r.
Ost 2013	Ost D.E., Jim Yeung S.C., Tanoue L.T., Gould M.K., <i>Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed, American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines</i> , Chest 2013, 143(Supplement 5): e121S-e141S
Pennell 2019	Pennell NA, Mutebi A, Zhou ZY i in., <i>Economic Impact of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing to Detect Genomic Alterations in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Using a Decision Analytic Model</i> . JCO Precis Oncol. 2019 Dec;3:1-9.
PKOPO 2021	Słomska E., Niemczyk-Szechowska P., Ryś P. i in., <i>RAK PŁUCA – 2021 Leczenie farmakologiczne</i> , Polska Koalicja Chorych Onkologicznych 2021
PTOK 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., <i>Cancer of the lung, pleura and mediastinum</i> , Oncology in Clinical Practice 2019, 15
Raport 2021	Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca 2021

Referencja	Opis bibliograficzny
RDTL Tafinlar® i Mekinist®	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/180/RPT/179_180_OT.422.91.2_020_Tafinlar_Mekinist_C34_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/180/RPT/179_180_OT.422.91.2_020_Tafinlar_Mekinist_C34_BIP.pdf</a>
Riess 2018	Riess JW, Gandara DR, Frampton GM i in., <i>Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC</i> . J Thorac Oncol. 2018 Oct;13(10):1560-1568.
Rozporządzenie MZ 2021	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
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika. <i>Podręcznik chorób wewnętrznych, Rozdział: Nowotwory płuca i opłucnej</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
Szpechciński 2020	Szpechciński A., <i>Mutacje onkogenne jako źródło nowych celów terapeutycznych w ukierunkowanym molekularnie leczeniu raka płuca</i> , 2020
Travis 2015	Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. i in., <i>The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors</i> , Journal of Thoracic Oncology 2015, 10(9): 1243–1260
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Vyse 2019	Vyse S., Huang P.H., <i>Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer</i> , Signal transduction and targeted therapy 2019, 4(1): 1-10
Wang 2020	Wang F., Li Ch., Wu Q., Lu H., <i>EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer</i> , Translational Cancer Research 2020, 9(4): 2982-2991
Zhang 2016	Zhang Y.L., Yuan J.Q., Wang K.F i in., <i>The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</i> , Oncotarget 2016, 7(48): 78985-78993
<b>WYTYCZNE KLINICZNE</b>	
AIOM 2019	Passiglia F., Pilotto S., Facchinetti F. i in., <i>Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines</i> , Critical Reviews in Oncology 2020, Hematology 146: 102858
ASCO i CCO 2022a	Singh N, Temin S, Baker S Jr i in., <i>Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline</i> . J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3310-3322
ASCO i CCO 2022b	Singh N, Temin S, Baker S Jr i in., <i>Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline</i> . J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3323-3343
ESMO 2020	Planchard D., Popat S., Kerr K., i in., <i>Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee, Originally published in 2018, Annals of Oncology 2018, 29(Supplement 4): iv192–iv237
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , Version 5.2022 — September 26, 2022
NICE 2022	NICE guideline, <i>Systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: treatment options</i> , Published: 22 September 2022
PTOK 2021	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., <i>Thoracic neoplasms</i> , Oncology in Clinical Practice 2021
SEOM 2019	Majem M., Juan O., Insa A. i in., <i>SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018)</i> , Clinical and Translational Oncology 2019, 21(1): 3-17
<b>REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	

Referencja	Opis bibliograficzny
NICE 2022	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10729/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10729/documents</a> (dostęp: 12.10.2022 r.)
HAS 2022	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345839/fr/rybrewant-amiwantamab-cbnp-avance-avec-mutation-egfr">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345839/fr/rybrewant-amiwantamab-cbnp-avance-avec-mutation-egfr</a> (dostęp: 12.10.2022 r.)
CADTH 2022	<a href="https://www.cadth.ca/amiwantamab">https://www.cadth.ca/amiwantamab</a> (dostęp: 12.10.2022 r.)
G-BA 2022	<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/#english</a> (dostęp: 12.10.2022 r.)