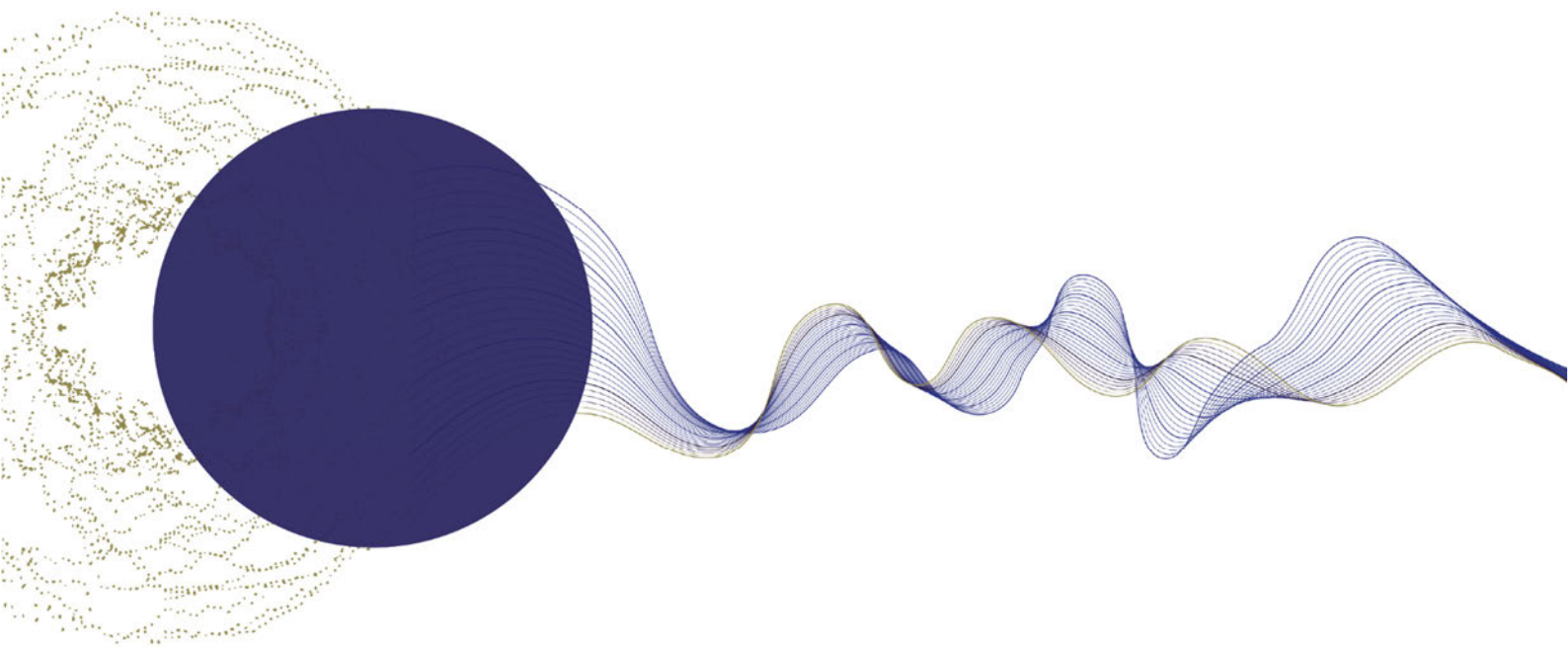




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Amiwantamab (Rybrevant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR

WERSJA 1.0
KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW



Spis treści

Indeks skrótów	5
1. Wstęp	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Definicja i klasyfikacja	8
2.2. Epidemiologia	9
2.3. Etiologia i patogenezę	13
2.4. Rozpoznanie	14
2.5. Przebieg choroby i rokowanie	17
2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	19
2.7. Metody leczenia	21
2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	26
3. Wytyczne praktyki klinicznej	30
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	32
4.1. Status refundacyjny w Polsce	32
4.2. Rekomendacje agencji HTA	35
5. Aktualna praktyka kliniczna	37
5.1. Program lekowy	37
6. Wstępna analiza kliniczna	40
6.1. Chemioterapia oparta o pochodne platyny	40
6.2. Inhibitory kinaz tyrozynowych	42
7. Definiowanie problemu decyzyjnego	44
7.1. Populacja EGFR ²⁰ 1L	44
7.1.1. Populacja	44
7.1.2. Interwencja	44
7.1.3. Komparatory	44
7.1.4. Punkty końcowe	45
7.1.5. Metodyka	45
7.2. Populacja cEGFR 1L	46
7.2.1. Populacja	46
7.2.2. Interwencja	46
7.2.3. Komparatory	46
7.2.4. Punkty końcowe	47
7.2.5. Metodyka	47
7.3. Populacja cEGFR 2L+	48
7.3.1. Populacja	48
7.3.2. Interwencja	48

7.3.3.	Komparatory	48
7.3.4.	Punkty końcowe.....	49
7.3.5.	Metodyka	50
8.	Charakterystyka interwencji oraz komparatorów	51
8.1.	Amiwantamab.....	51
8.1.1.	Amiwantamab w postaci roztworu do infuzji (podanie dożylne).....	51
8.1.2.	Amiwantamab w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne)	55
8.2.	Lazertynib.....	57
8.3.	Karboplatyna	60
8.4.	Cisplatyna.....	63
8.5.	Pemetreksed	66
8.6.	Winorelbina.....	71
8.7.	Paklitaksel	74
8.8.	Docetaksel.....	77
8.9.	Gemcytabina	81
8.10.	Etopozyd	83
8.11.	Ozymertynib	86
8.12.	Afatynib	90
8.13.	Erlotynib	93
8.14.	Gefitynib	95
	Bibliografia.....	98
	Spis elementów	104
Aneks A.	Ocena stopnia zaawansowania choroby	107

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AFA	Afatynib
AMI	Amiwantamab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASR	Standaryzowany według wieku współczynnik (<i>Age-standardized rate</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AIAT	aminotransferaza alaninowa
CDA-AMC/ CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
cEGFR	Najczęstsze mutacje w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Common mutations in epidermal growth factor receptor gene</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Cisplatyna
CTH	Chemioterapia
DOC	Docetaksel
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EGFRex20	Ekson 20. receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor gene exon 20</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ERL	Erlotynib
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society of Medical Oncology</i>)
ETO	Etopozyd
GEF	Gefitynib
GEM	Gemcytabina
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICI	Inhibitory punktów kontrolnych (<i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)

IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>)
KAR	Karboplatyna
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAZ	Lazertynib
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w Stanach Zjednoczonych Ameryki (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NOS	Nieokreślony podtyp raka płuca (<i>not otherwise specified</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
OZM	Ozymertynib
PAC	Paklitaksel
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
pc.	powierzchni ciała
P-CTH	Chemioterapia dwulekowa oparta o pochodną platyny
PMX	Pemetreksed
PrL	Program lekowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCTH	Radiochemioterapia
RECIST	Kryteria klasyfikacji odpowiedzi na leczenie guzów litych (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TASQ	Kwestionariusz do oceny satysfakcji z formy podania leku (<i>Treatment Administration Satisfaction Questionnaire</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina
ZUS	Zakład Ubezpieczeń społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które stanowią część wniosku o finansowanie ze środków publicznych **amiwantamabu** (AMI; produkt leczniczy Rybrevant®) stosowanego:

1. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR_{ex20}, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*) – populacja **EGFR_{ex20} 1L**
2. w skojarzeniu z **lazertynibem** (LAZ, produkt leczniczy Lazcluze®) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – populacja **cEGFR 1L**
3. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji – populacja **cEGFR 2L+**

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu NDRP w Polsce i na świecie,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu NDRP w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania amiwantamabu wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
- definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) dla analiz HTA oraz zakresu analiz wymaganych do wnioskowania o finansowanie amiwantamabu ze środków publicznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (inaczej nowotwór oskrzelopochodny) powstaje w następstwie zaburzeń (głównie mutacji) genów pełniących rolę we wzroście i podziałach komórek wyściełających drogi oddechowe. Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) kategoria “nowotwór złośliwy oskrzela i/lub płuca” ma przypisany **kod C34** (zgodnie z ICD-10) oraz **kod 2C25** (zgodnie z ICD-11) [1–3].

Klasyfikacja raka płuca obejmuje podział ze względu na typ morfologiczny. Najczęściej (około 85% przypadków) rozpoznawany jest **niedrobnokomórkowy rak płuca** (NDRP). Z uwagi na podobny przebieg kliniczny, w ramach NDRP wyróżnia się następujące podtypy:

- **gruczołowy** NDRP (ang. *adenocarcinoma*) stanowi około 30% rozpoznań, często zlokalizowany obwodowo, z tendencją do tworzenia struktur przypominających gruczoły widoczne w badaniu mikroskopowym;
- **wielkokomórkowy** NDRP (ang. *large cell carcinoma*) – około 2–10% rozpoznań, równie często zlokalizowany centralnie jak i obwodowo, jest zbudowany z dużych komórek;
- **płaskonabłonkowy** NDRP (ang. *squamous cell carcinoma*) – około 40% rozpoznań, zwykle zlokalizowany centralnie (przywnękowo), poprzedzony dysplazją nabłonka oddechowego;
- **nieokreślony** podtyp NDRP (NOS, ang. *not otherwise specified*) to <10% rozpoznań, jest stwierdzany w przypadku braku charakterystycznych cech morfologicznych i niejednoznacznego obrazu immunohistochemicznego [4, 5].

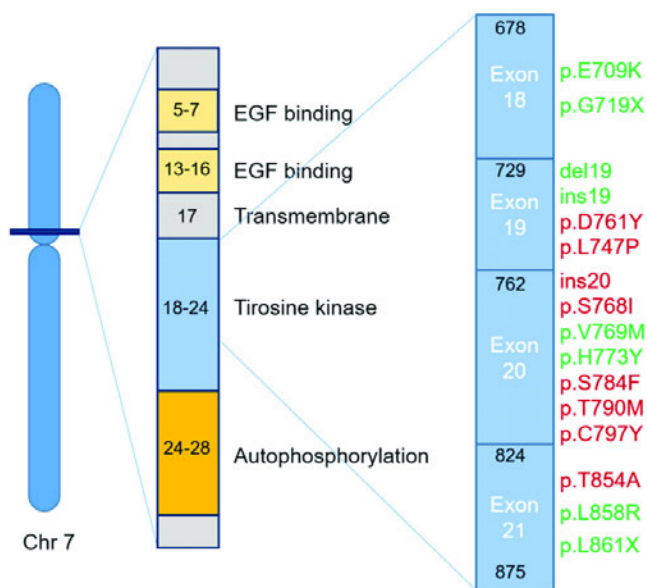
Pozostałe typy morfologiczne raka płuca występują rzadziej, ze względu na odmienny przebieg kliniczny (m.in. wysoki wskaźnik proliferacji, szybkie podwojenie masy guza i wczesne przerzutowanie) wyszczególniany jest drobnokomórkowy rak płuca (DRP) (około 15% przypadków). Do innych rzadko występujących typów raka płuca należą rak z elementami mięsaka, rakowiaki **oraz** raki z gruczołów ślinowych [4].

MUTACJE EGFR

W przypadku rozpoznania niepłaskonabłonkowego NDRP (rak gruczołowy lub wielkokomórkowy) należy wykonać badania w kierunku wykrycia zaburzeń molekularnych oraz immunohistochemicznych. Do najczęstszych zaburzeń o podłożu molekularnym stwierdzanych w komórkach nowotworowych raka płuca należą **mutacje w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*)**.

U pacjentów z rozpoznaniem NDRP, mutacje dotyczące genu **EGFR** są jednymi z najbardziej powszechnych (stwierdzone u około 10–15% chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP). Spośród ponad 200 odległych mutacji EGFR, wyróżniane są podtypy, w tym **najczęstsze mutacje (common)**, do których należą **delecje w eksonie 19**. (około 50%) oraz **substytucje L858R w eksonie 21**. (około 30%) rzadziej wykrywane mutacje (około 6%) to przede wszystkim **insercje eksonu 20**. [6–12].

Rysunek 1.
Przykłady mutacji w genie EGFR w eksonach 18–21. [13]



Źródło grafiki: Ferreira 2021 [13].

2.2. Epidemiologia

ŚWIAT I EUROPA

Oszacowania Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC; ang. *International Agency for Research on Cancer*) prezentowane na stronach GLOBOCAN wskazują, że w 2022 roku, rak płuca znalazł się na pierwszej pozycji pod względem zapadalności na nowotwory złośliwe, liczba przypadków wyniosła 2,48 mln, a standaryzowany według wieku współczynnik (ASR, ang. *age-standardized rate*) dla standardowej populacji świata wyniósł 23,6. Należy zauważyć, iż rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworu na świecie, liczba zgonów wyniosła 1,82 mln, a ASR dla standardowej populacji świata był równy 16,8. Pięcioletnia chorobowość dla raka płuca na świecie przekroczyła 3,22 mln (Tabela 1) [14, 15].

W Europie, zgodnie z danymi GLOBOCAN z 2022 roku, zapadalność na raka płuca wyniosła powyżej 484 tys. i był to drugi, po raku prostaty, najczęściej rozpoznawany nowotwór wśród mężczyzn oraz trzeci, po raku piersi i raku jelita grubego, najczęściej rozpoznawany nowotwór wśród kobiet. Liczba

zgonów z powodu raka płuc, raportowanych w bazie GLOBOCAN dla Europy w 2022 roku nie przekroczyła 376 tys., a wskaźniki zachorowań i zgonów wyniosły odpowiednio 28,8 oraz 21,4 na 100 tys. osób (Tabela 1) [14, 15].

Tabela 1.
Globalne, europejskie i polskie dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN ICD-10: C33–34) [14]

Populacja	Zapadalność			Zgony			5-letnia chorobowość	
	rak płuca	NDRP ^a	ASR (Świat)	rak płuca	NDRP ^a	ASR (Świat)	rak płuca	NDRP ^a
Świat								
mężczyźni	1 572 045	1 336 238	32,1	1 233 241	1 048 255	24,8	1 898 235	1 613 500
kobiety	908 630	772 336	16,2	584 228	496 594	9,8	1 323 226	1 124 742
ogółem	2 480 675	2 108 574	23,6	1 817 469	1 544 849	16,8	3 221 461	2 738 242
Europa								
mężczyźni	317 070	269 510	42,4	251 006	213 355	32,6	374 455	318 287
kobiety	167 236	142 151	17,9	124 563	105 879	12,4	235 714	200 357
ogółem	484 306	411 660	28,8	375 569	319 234	21,4	610 169	518 644
Polska								
mężczyźni	19 206	16 325	52,5	16 596	14 107	44,7	22 776	19 360
kobiety	11 173	9 497	24,1	9 439	8 023	19,7	15 957	13 563
ogółem	30 379	25 822	36,5	26 035	22 130	30,5	38 733	32 923

ASR (ang. age-standardized rate) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Obliczenia własne przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów złośliwych płuca.

POLSKA

Rak płuca należy do najczęstszych nowotworów złośliwych w Polsce. W 2022 roku rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn i kobiet w Polsce (Wykres 1). W oparciu o dane dostępne w bazie GLOBOCAN, liczba nowych przypadków raka płuca przekroczyła 30 tys., liczba zgonów sięgała 26 tys., a pięcioletnia chorobowość wyniosła niemal 33 tys. w 2022 roku. Wskaźniki zachorowań i zgonów w Polsce były gorsze od średniej dla Europy i wyniosły odpowiednio 36,5 oraz 30,5 na 100 tys. osób (GLOBOCAN 2022) (Tabela 1) [14].

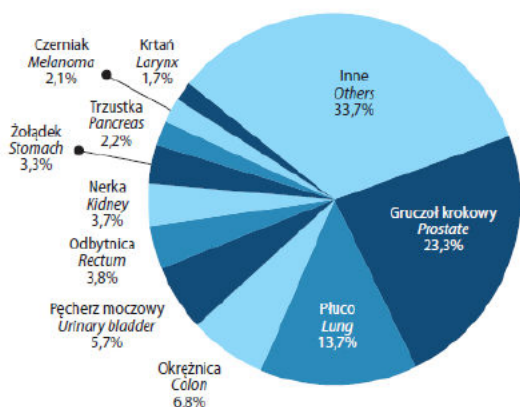
Wśród mężczyzn utrzymywała się tendencja spadkowa w zakresie zachorowalności i umieralności na raka płuca, który stanowił drugi najczęstszy nowotwór, po raku gruczołu krokowego pod względem zachorowań i najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu. Natomiast w populacji kobiet, trendy umieralności z powodu raka płuca, na przestrzeni lat 2010–2022, miały tendencję rosnącą co sprawiło, że rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu wśród kobiet w 2022 roku. W oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), wskaźniki zachorowań i zgonów dla standardowej populacji Europy wyniosły odpowiednio 55,03 oraz 56,29 (Tabela 2) [16, 17].

Liczba pacjentów, u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym C34 w 2024 roku wyniosła 40 196. Zmiany liczby pacjentów, u których sprawozdano świadczenia, na przestrzeni lat 2019–2024 dla rozpoznania C34, wraz z podkodami, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3) [18].

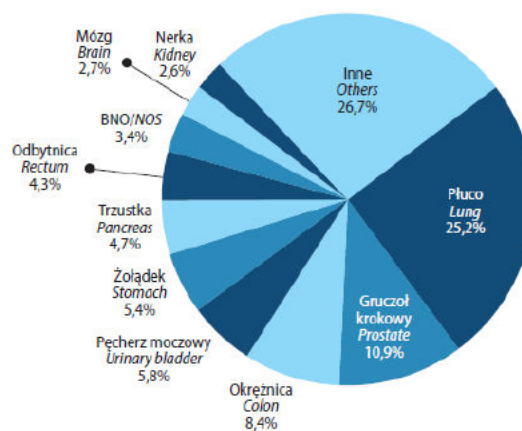
Wykres 1.

Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku

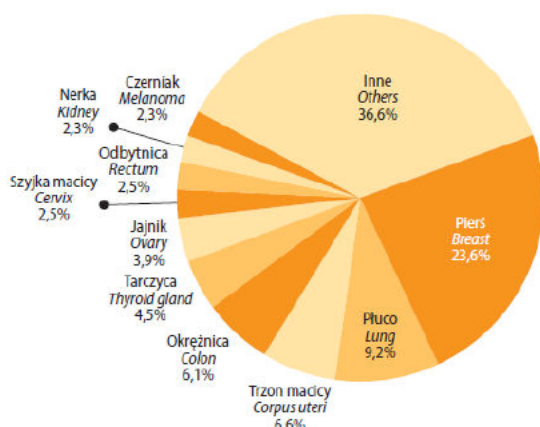
RYSUNEK 2.1. Struktura zachorowań u mężczyzn
FIGURE 2.1. Structure of incidence, males



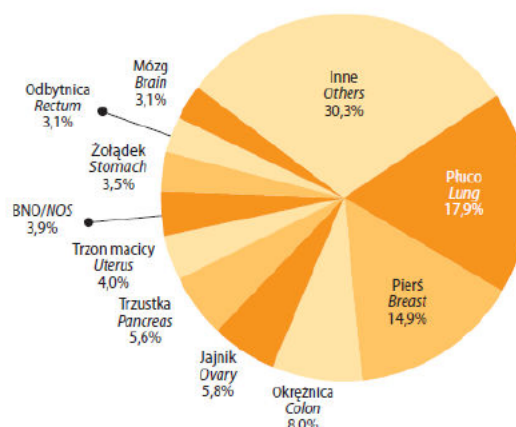
RYSUNEK 2.3. Struktura zgonów u mężczyzn
FIGURE 2.3. Structure of deaths, males



RYSUNEK 2.2. Struktura zachorowań u kobiet
FIGURE 2.2. Structure of incidence, females



RYSUNEK 2.4. Struktura zgonów u kobiet
FIGURE 2.4. Structure of deaths, females



Źródło: Biuletyn Krajowego Rejestru Nowotworów [19].

Tabela 2.

Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w Polsce w 2022 roku i wartości estymowane na 2023 rok [16, 20]

Populacja	Zachorowania			Zgony		
	rak płuca	NDRP ^a	ASR (Europa) ^b	rak płuca	NDRP ^a	ASR (Europa) ^b
Dane epidemiologiczne 2022 rok (KRN ICD-10: C34)						
mężczyźni	12 278	10 436	78,30	13 034	11 079	85,90
kobiety	8 448	7 181	39,17	7 922	6 734	36,69
ogółem	20 726	17 617	55,03	20 956	17 813	56,29
Dane estymowane 2023 rok (ICD-10: C33–34)						
mężczyźni	11 525	9 796	70,9	14 525	12 346	92,7
kobiety	8 835	7 510	39,6	8 872	7 541	39,8
ogółem	20 360	17 306	bd	23 397	19 887	bd

ASR (ang. age-standardized rate) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.

a) Obliczenia własne przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów złośliwych płuca.

b) Standardowa populacja Europy (ang. European Standard Population 2013).

Tabela 3.
Liczba pacjentów u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym C34 (wraz z podkodami) w latach 2019 – 2024 [18]

Rozpoznanie ICD-10	2019	2020	2021	2022	2023	2024
C34	52 033	46 805	45 513	44 692	44 804	40 196
C34.0	4 641	3 897	4 013	3 834	4 806	4 093
C34.1	15 191	13 433	13 466	14 464	15 631	15 711
C34.2	2 139	1 769	1 840	2 062	2 168	2 113
C34.3	7 145	6 442	6 638	7 236	7 996	8 173
C34.8	25 017	24 262	24 930	26 416	27 857	26 897
C34.9	26 920	25 229	25 659	27 284	29 482	28 514

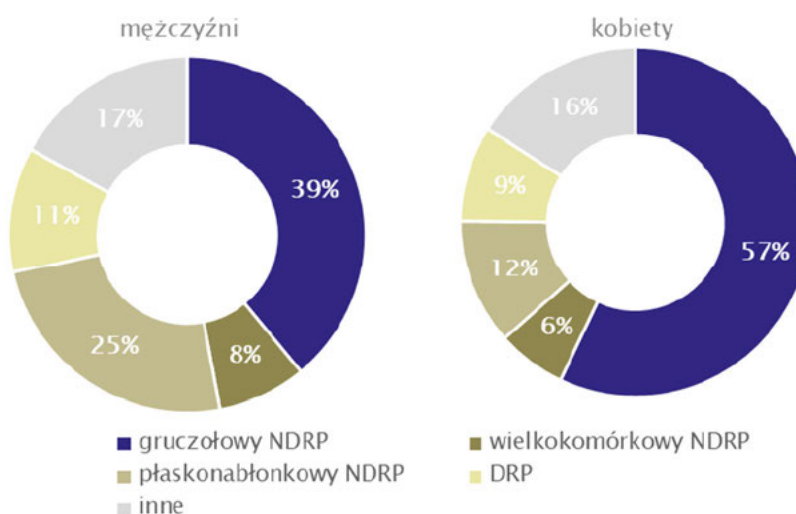
Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (14.03.2025).

NDRP Z OBECNYMI MUTACJAMI EGFR

Do najczęściej rozpoznawanych typów morfologicznych raka płuca należy NDRP (Rysunek 2). Zgodnie z polskimi danymi epidemiologicznymi, niedrobnokomórkowy rak płuca występuje w ok. 80% rozpoznań. Na podstawie odnalezionych polskich danych szacuje się, że ok. 60% pacjentów ma podtyp niepłaskonabłonkowy lub NOS (nieokreślony) NDRP. Mutacje w genie EGFR wykrywane są u około 10–15% chorych z NDRP, częstość wykrywania mutacji EGFR jest wyższa u pacjentów niepalących, wśród kobiet, w populacji azjatyckiej oraz wśród młodszych pacjentów [7, 21]. Wśród chorych z NDRP z wykrytymi mutacjami w genie EGFR:

- odsetek pacjentów z insercją w eksonie 20. wynosi ok. 6%,
- odsetek pacjentów z delecją w eksonie 19. wynosi ok. 48%, natomiast z substytucją p.L858R w eksonie 21. – ok. 29%, a zatem łącznie u blisko 80% pacjentów z mutacją w genie EGFR występuje jeden z powyższych podtypów tej mutacji [6].

Rysunek 2.
Najczęściej rozpoznawane typy morfologiczne raka płuca u mężczyzn i u kobiet w 2020 roku (GLOBOCAN) [22]



2.3. Etiologia i patogeneza

Znanym czynnikiem rakotwórczym, zwiększającym ryzyko wystąpienia m.in. NDRP, jest palenie tytoniu. Niepokojący jest odsetek osób z nikotynizmem w Polsce, który w 2023 roku wynosił około 21% dorosłych. Należy również podkreślić znaczenie biernej ekspozycji na dym tytoniowy, który zawiera liczne związki chemiczne o udowodnionym działaniu kancerogennym. Wieloletnia ekspozycja na dym tytoniowy silnie predysponuje do wystąpienia płaskonabłonkowego raka płuca. Wraz z upowszechnieniem stosowania filtrów w papierosach, obserwowano wzrost liczby rozpoznanych raka gruczołowego płuca. Wśród pozostałych czynników ryzyka raka płuca znajdują się: narażenie zawodowe na azbest, ekspozycja na metale ciężkie o działaniu rakotwórczym (m.in. arsen, nikiel, kadm, ołów), promieniowanie jonizujące (podczas radioterapii klatki piersiowej, tomografii komputerowej lub narażenie na radion pracowników kopalń), zanieczyszczenia powietrza, spaliny z silników Diesla, czynniki genetyczne, zakażenie HIV, a także przyjmowanie suplementów beta-karotenu w wysokich dawkach przez nałogowych palaczy tytoniu [23, 24].

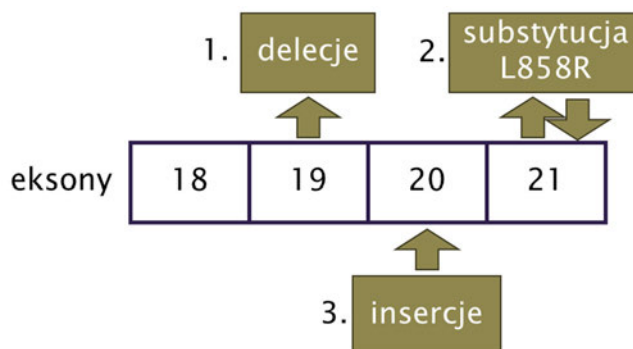
W procesie kancerogenezy nabłonka dróg oddechowych można wyróżnić etap hiperplazji, metaplazji, dysplazji oraz *carcinoma in situ*. Zaburzenia ekspresji genów regulujących cykl komórkowy mogą powstać w wielu procesach. Szczególne znaczenie w patogenezie NDRP odgrywają mutacje EGFR. Receptor EGF odpowiada za przenoszenie sygnału z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do przestrzeni wewnątrzkomórkowej i umiejscowiony jest w błonie komórkowej różnego typu komórek. W następstwie aktywacji EGFR ma miejsce jego homo- lub hetero-dimeryzacja, która prowadzi do autofosforylacji części wewnątrzkomórkowej receptora EGF, a sygnał przedostaje się do jądra komórkowego. Jednym z mechanizmów zaburzenia funkcji EGFR, jest nadekspresja EGFR, która szczególnie często, występuje w przypadku płaskonabłonkowego NDRP [25].

Mutacje w genie kodującym białko EGFR mają znaczenie w praktyce klinicznej, ze względu na dostępność ukierunkowanej terapii. Spośród licznych mutacji, duże znaczenie ma mutacja części wewnątrzkomórkowej receptora posiadającego aktywność kinazy tyrozynowej (TK, ang. *tyrosine kinase*), która prowadzi do ciągłego pobudzania TK i przekazywania do wnętrza komórki sygnałów do kontynuowania proliferacji. Gen kodujący EGFR znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu siódmego i składa się z 28. eksonów, za kodowanie domeny wewnątrzkomórkowej EGFR odpowiadają eksony od 18. do 21 [25].

W NDRP najczęstsze mutacje stanowią: delecje fragmentu eksonu 19., substytucja leucyny (L) w argininę (R) w pozycji 858. łańcucha białkowego, z kolei dość rzadko występują insercje w eksonie 20. (Rysunek 3) [25].

Rysunek 3.

Trzy najczęstsze mutacje w eksonach odpowiadających za kodowanie domeny wewnątrzkomórkowej EGFR



Źródło: opracowanie własne na podstawie [25].

2.4. Rozpoznanie

DIAGNOSTYKA

Celem diagnozy raka płuca, niezbędne jest przeprowadzenie badań lekarskich (w tym pogłębionego wywiadu z uwzględnieniem czynników ryzyka i oceny objawów), a także badań laboratoryjnych. Pacjent z podejrzeniem raka płuca jest kierowany przez lekarza pierwszego kontaktu do specjalisty pulmonologa.

Po zakończeniu diagnostyki wstępnej, wykonywane są badania obrazowe (w tym radiogram klatki piersiowej (RTG), tomografia komputerowa klatki piersiowej i górnej części jamy brzusznej, a w przypadku pacjentów, którzy mogą potencjalnie kwalifikować się do leczenia radykalnego oraz chirurgicznego, zlecana jest pozytonowa tomografia emisyjna wraz z tomografią komputerową (PET-TK)). W określonych przypadkach umiejscowienia guza (np. bezpośrednio obok naczyń krwionośnych), wskazane jest dodatkowo przeprowadzenie rezonansu magnetycznego (MRI).

Badanie bronchofiberoskopowe jest niezbędne przy kwalifikacji do chirurgicznej resekcji guza i pozwala na uzyskanie materiału histologicznego lub cytologicznego do dalszych ustaleń w zakresie rozpoznania patomorfologicznego i diagnostyki molekularnej raka płuca.

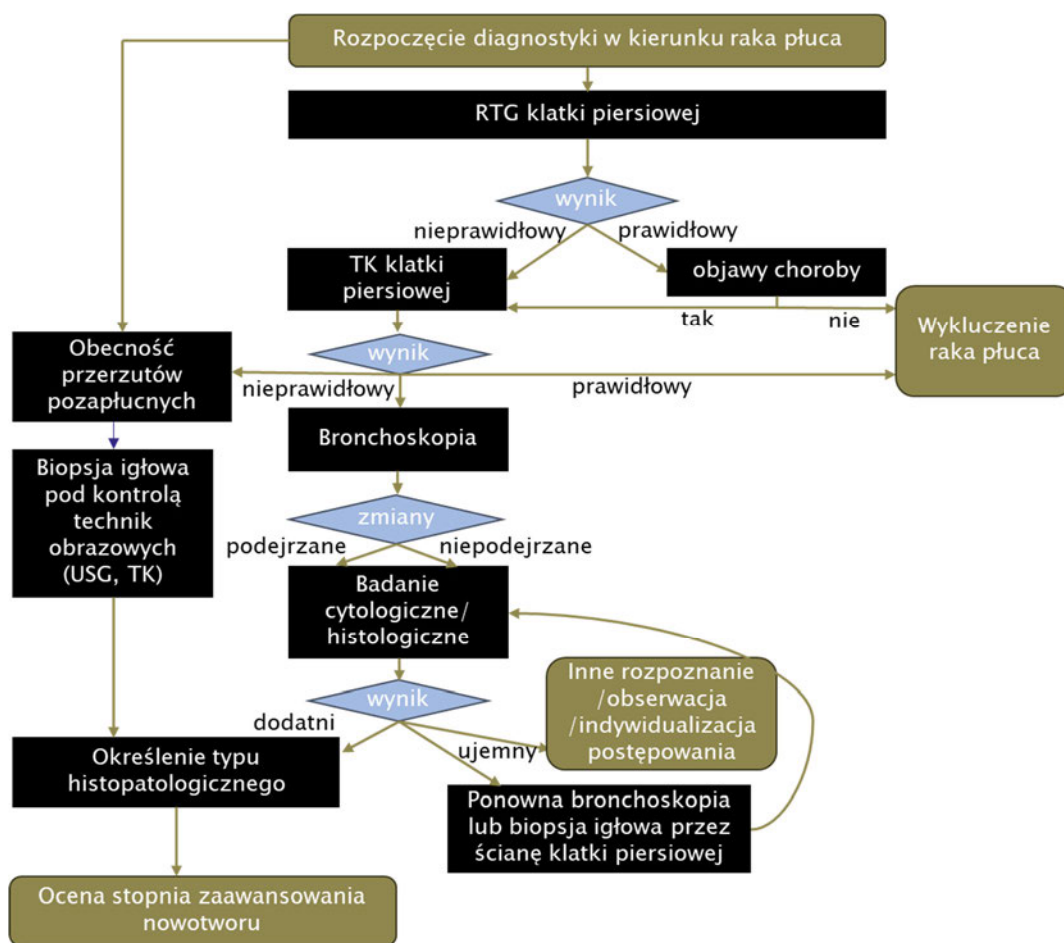
W zależności od typu histologicznego raka i wyników oceny stopnia zaawansowania nowotworu, różny jest zakres wykonywanych procedur w ramach diagnostyki patomorfologicznej z pobranego materiału tkankowego lub komórkowego. Podczas badania patomorfologicznego wyciętego materiału ustalane są m.in. typ i podtyp histologiczny nowotworu, stopień zróżnicowania, złośliwości i zaawansowania raka, zajęcie węzłów chłonnych, naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz naciekanie włókien nerwowych lub opłucnej [5, 21, 26].

BADANIA IMMUNOHISTOCHEMICZNE I MOLEKULARNE

Wybór odpowiedniego leczenia jest możliwy po przeprowadzeniu badań immunohistochemicznych i molekularnych. Badania immunohistochemiczne pozwalają m.in. na różnicowanie raka gruczołowego i płaskonabłonkowego. Badania genetyczne pod kątem mutacji w genach EGFR, ALK, ROS1 i KRAS, są niezbędne u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc, innym niż rak płaskonabłonkowy.

Diagnostyka pod kątem obecności zaburzeń molekularnych może być przeprowadzona w materiale tkankowym, cytologicznym lub na podstawie tzw. biopsji płynnej z wykorzystaniem wolnego kwasu deoksyrybonukleinowego (cfDNA, ang. *cell-free DNA*) z krwi. Ocenę genu EGFR w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać za pomocą certyfikowanego testu, najlepiej z wykorzystaniem dwóch alternatywnych metod wykrywania zaburzeń genetycznych o wysokiej czułości i swoistości. Jedną z rekomendowanych metod jest sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, ang. *next-generation sequencing*), które daje możliwość jednoczesnej oceny wielu zaburzeń genetycznych. Wykonanie badań pozwala na postawienie rozpoznania i dobór najlepszej, dostępnej terapii (Rysunek 4) [5, 21, 26].

Rysunek 4.
Schemat postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia raka płuca [5]

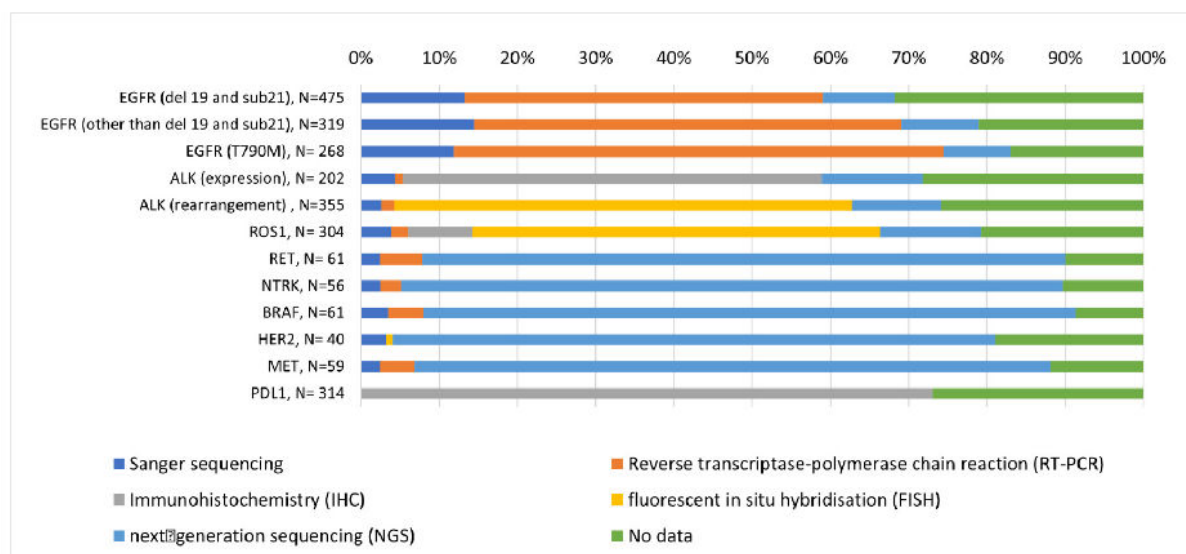


Źródło: opracowano na podstawie wytycznych PTOK [5].

Zgodnie z wynikami pracy POL-MOL, u pacjentów z gruczolowym NDRP z obecnymi mutacjami w genie EGFR lub z rearanżacjami w ALK, ROS1 oraz z ekspresją PD-L1 stosowano najczęściej metody diagnostyczne takie jak sekwencjonowanie Sangera, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR), immunohistochemia (IHC) oraz hybrydyzacja fluorescencyjna in situ (FISH). Z kolei u pacjentów z mniej powszechnymi mutacjami (tj. RET, NTRK, BRAF, HER2 oraz MET) testy przeprowadzano głównie w przypadkach gdy stosowano sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) (Wykres 2) [26].

Wykres 2.

Testy molekularne stosowane u pacjentów z gruczolowym NDRP w Polsce wg pracy POL-MOL



Źródło: Kowalski 2024 [26].

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA NOWOTWORU

Zgodnie z międzynarodowo rozpoznawanym systemem klasyfikacji UICC (ang. *The Union for International Cancer Control*), zakres zaawansowania nowotworu opisywany jest w oparciu o trzy cechy:

- T (ang. *tumor*) – stan guza pierwotnego;
- N (ang. *node*) – stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (ang. *metastasis*) – stan narządów, w których mogą występować przerzuty (w tym wątroba, kości) (Aneks A, Tabela 54) [5, 27].

W oparciu o cechy TNM, określany jest stopień zaawansowania raka płuca, szczegóły przedstawiono w aneksie (Aneks A, Tabela 55).

STAN SPRAWNOŚCI PACJENTA

Ocena stanu sprawności pacjenta przeprowadzana jest w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), występującej także pod nazwą Zubroda-WHO (Tabela 4) [28].

Tabela 4.
Skala ECOG do oceny stanu sprawności pacjenta onkologicznego [28]

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

2.5.Przebieg choroby i rokowanie

OBJAWY I PRZEBIEG RAKA PŁUCA

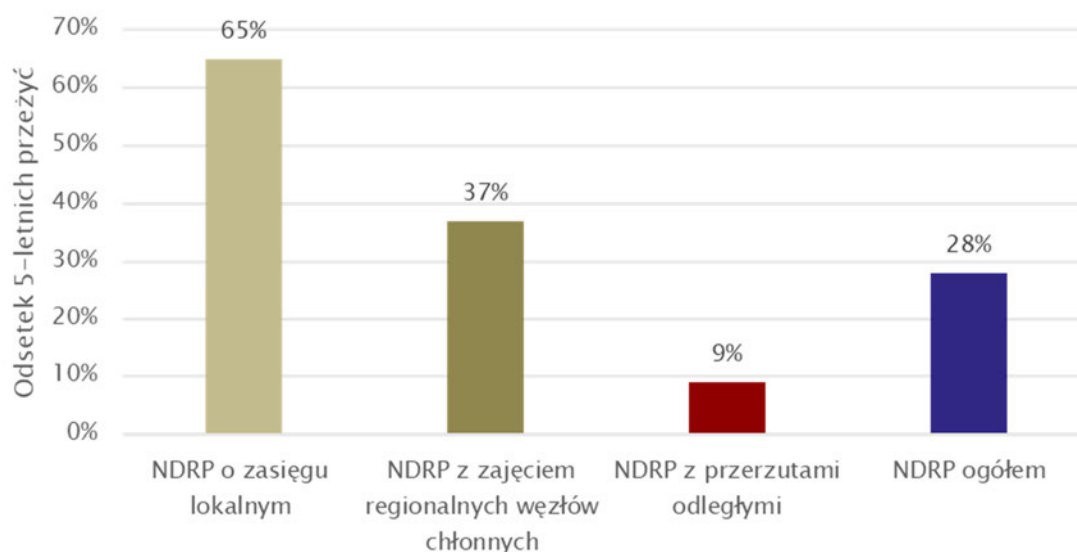
Rak płuca rozwija się zwykle w sposób niezauważany przez pacjenta. Początkowe objawy choroby mogą obejmować przewlekły kaszel i stany zapalne układu oddechowego. W miarę postępowania choroby, pacjent może odczuwać objawy związane z rosnącą masą guza w obszarze płuc, tj. duszność, ból w klatce piersiowej, u osób palących lub z przewlekłym kaszlem alarmującym objawem jest zmiana charakteru kaszlu, dodatkowo mogą występować chrypka, nawracające lub długo utrzymujące się zapalenia płuc, krwioplucie, ból w barku, trudności w połykaniu, zespół żyły głównej górnej, a także zespół Hornera. Wśród objawów ogólnych nowotworu można wymienić ogólne osłabienie, zmniejszenie masy ciała, ból kostny, podwyższona temperatura, objawy zakrzepowego zapalenia żył oraz zaburzenia czucia powierzchniowego [5].

RAK PŁUCA TO CHOROBA O NIEKORZYSTNYM ROKOWANIU

Czynnikiem o największym znaczeniu w ocenie rokowania pacjentów z rakiem płuc, jest stopień zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania. W przypadku zaawansowanego stadium raka płuca, znaczenie ma stan sprawności pacjenta oraz zakres nieintencjonalnej utraty masy ciała w okresie przed rozpoznaniem. Rokowanie pacjentów onkologicznych określone w oparciu o zasięg rozprzestrzeniania się guza (nowotwory o zasięgu lokalnym, regionalnym i przerzutowe) przedstawiono w oparciu o dane z bazy SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ACS, ang. *American Cancer Society*). W oparciu o dane z lat 2012–2018, odsetek 5-letnich przeżyć dla NDRP ogółem wyniósł 28%, a u pacjentów z rozpoznaniem NDRP z przerzutami odległymi – 9% (Wykres 3) [29].

Wykres 3.

Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER [29]



Dane w oparciu o statystyki pacjentów z NDRP zdiagnozowanych w latach 2012–2018.

ROKOWANIE W NDRP Z OBECNYMI MUTACJAMI EGFR

cEGFR 1L

Pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP z obecnymi mutacjami w genie EGFR mają niekorzystne rokowanie, zaledwie 24% pacjentów, przy średniej wieku 64 lata, ma przewidywaną dalszą długość życia wynoszącą >5 lat [30]. Terapia EGFR-TKI III generacji poprawia przeżycie pacjentów, w randomizowanym badaniu FLAURA mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych OZM w I linii wyniosła 38,6 mies. (95% CI = [34,5; 41,8]), a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 17,2 mies. (95% CI = [13,8; 22,0]) [31, 32]. Problemem pozostaje rozwijanie oporności na leczenie OZM, najczęstszym mechanizmem są amplifikacje MET, w następstwie których terapia I linii jest nieskuteczna, u pacjenta dochodzi do szybkiej progresji choroby, w przypadku której istnieje ograniczony wybór opcji terapeutycznych [33]. Rokowanie pacjentów, których choroba nie odpowiada na leki celowane jest niekorzystne, u co najmniej 27% chorych zgon następuje przed rozpoczęciem leczenia II linii [34]. Z tego powodu istotne jest aby pacjenci mieli dostęp do najbardziej skutecznych opcji terapeutycznych już w I linii leczenia.

cEGFR 2L+

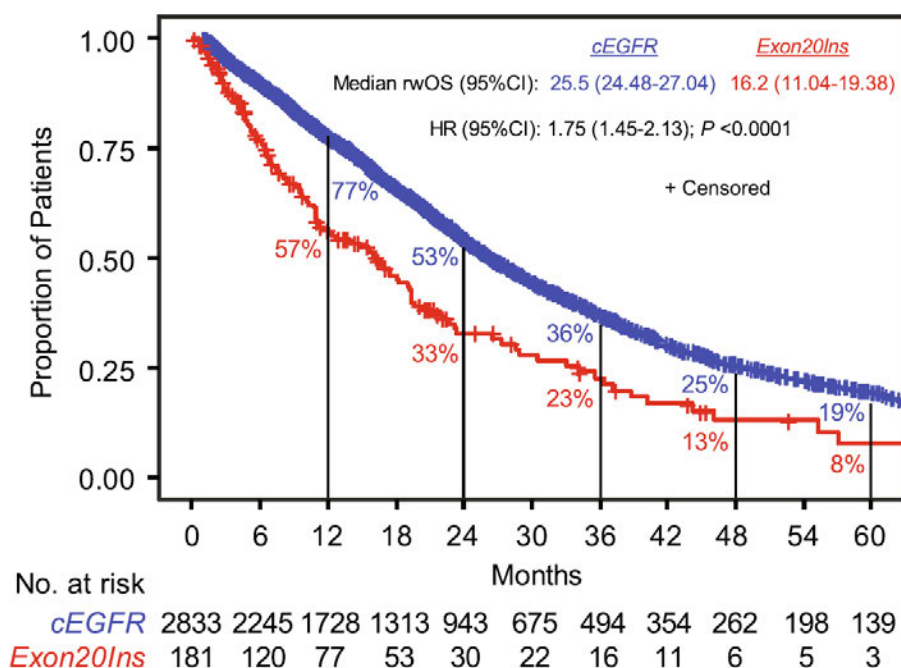
Populacja pacjentów cEGFR po niepowodzeniu OZM ma niewystarczający wybór opcji leczniczych, jedyna dostępna opcja tj. P-CTH nie przynosi oczekiwanych korzyści terapeutycznych. W oparciu o dane rzeczywistej praktyki klinicznej mediana PFS, w populacji cEGFR 2L+ wyniosła jedynie 3,4 mies. [35]. Istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba w zakresie rozszerzenia dostępu do skutecznych opcji terapeutycznych w tej grupie pacjentów.

EGFRex20 1L

Pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20 mają gorsze rokowanie niż w przypadku częstszych mutacji w genie EGFR (cEGFR). Analiza danych z rejestru Flatiron wskazuje na istotnie krótsze przeżycie chorych z NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20 niż cEGFR (HR [95% CI] = 1,75 [1,45; 2,13]) (Wykres 4). Terapia EGFR-TKI nie przynosi korzyści w populacji EGFRex20, jedyną dostępną opcją terapeutyczną pozostaje chemioterapia oparta o pochodną platyny (P-CTH) o niezadowalającej skuteczności [36].

Wykres 4.

Przeżycie całkowite pacjentów z rozpoznaniem NDRP z obecnymi mutacjami cEGFR oraz EGFRex20 na podstawie danych rzeczywistej praktyki klinicznej



Źródło: Bazhenova 2021 [36].

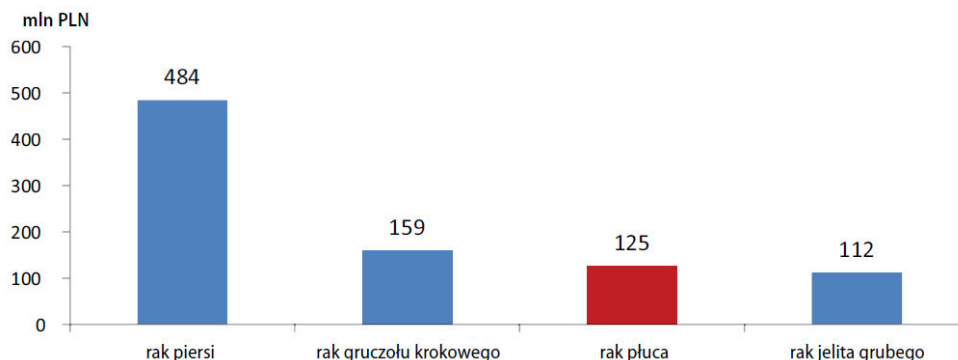
2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Zachorowanie na raka płuca definitywnie wpływa na obniżenie jakości życia osób dotkniętych chorobą i osób bliskich. Obejmuje pogorszenie funkcjonowania psychicznego, fizycznego i społecznego. Emocje towarzyszące chorobie (w tym depresja i lęk), osłabienie, ból i liczne dolegliwości fizyczne znacząco obniżają zdolność chorego do wykonywania przypisanych ról społecznych. Aspekt pogorszenia jakości życia jest istotny także w kontekście zdolności pacjenta do stosowania się do zaleceń (ang. *compliance*). Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich może skutkować wydłużeniem terminu podania kolejnych dawek leku lub niemożnością kontynuacji terapii czego następstwem może być krótszy okres przeżycia [37–39].

Koszty absencji chorobowej związanej z zachorowaniem na raka płuca zostały oszacowane na około 125 mln PLN w 2020 roku. Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami, rak płuca stanowił trzeci (po raku piersi i raku gruczołu krokowego) nowotwór generujący najwyższe koszty związane z niezdolnością do wykonywania pracy [40].

Wykres 5.

Koszty absencji chorobowej z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w 2020 roku w Polsce

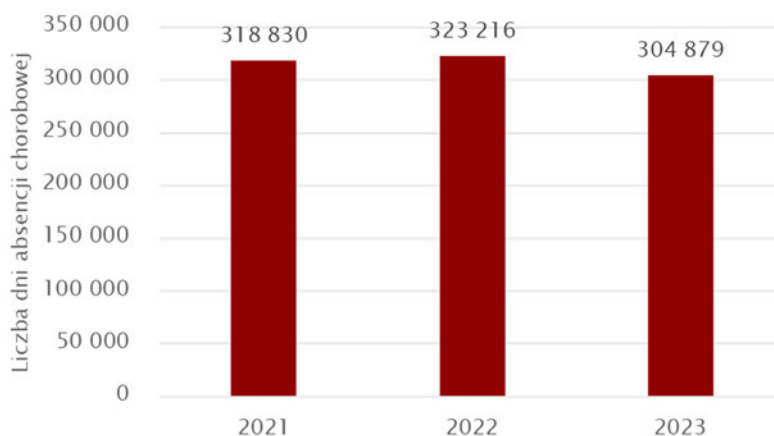


Obliczenia zostały przeprowadzone w oparciu o dane dotyczące liczby dni absencji chorobowej w 2020 roku oraz kosztu 1 dnia pracy w 2019 roku. Źródło: Raport Rak płuca – 2021 [40].

W oparciu o dane udostępnione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), w 2023 roku, nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) stanowił drugi pod względem liczby dni absencji chorobowej nowotwór (304 879 dni), zaraz po raku jelita grubego (321 153 dni). Liczba dni absencji chorobowej pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca w latach 2021–2023, utrzymywała się powyżej 300 tys. dni rocznie (Wykres 6), co stanowi około 6% dni absencji chorobowej z powodu wszystkich nowotworów. Liczba wydanych zaświadczeń lekarskich dla rozpoznania ICD-10: C34, wynosiła około 13 tys. rocznie (Wykres 7). Z powodu niezdolności do pracy wynikającej z rozpoznania nowotworu złośliwego oskrzela i płuca w 2023 roku wydano w Polsce odpowiednio 885 oraz 997 pierwszorazowych oraz ponownych orzeczeń w celach rentowych (Wykres 8) [41].

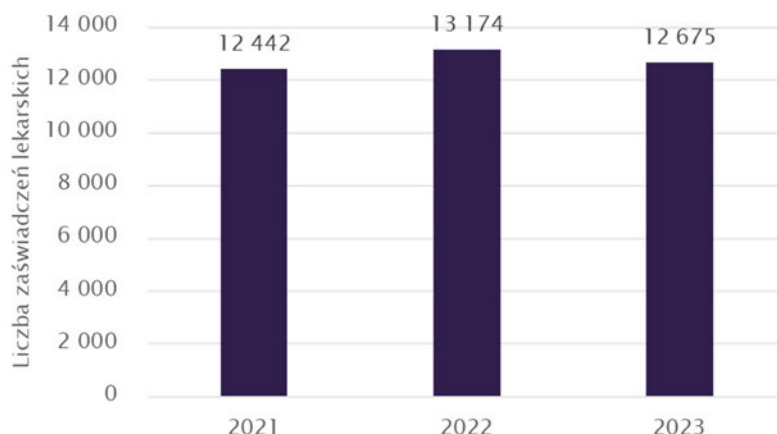
Wykres 6.

Liczba dni absencji chorobowej w latach 2021–2023 spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) wg danych ZUS [41]



Wykres 7.

Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych w latach 2021–2023 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) wg danych ZUS [41]



Wykres 8.

Liczba orzeczeń w celach rentowych wydanych w latach 2021–2023 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) wg danych ZUS [41]



2.7. Metody leczenia

Postępowanie terapeutyczne w raku płuca zależy od typu i podtypu morfologicznego, podłoża molekularnego, stadium zaawansowania nowotworu, a także od stanu ogólnego, chorób współistniejących i stanu sprawności pacjenta. Wśród dostępnych metod leczenia wyróżniane są:

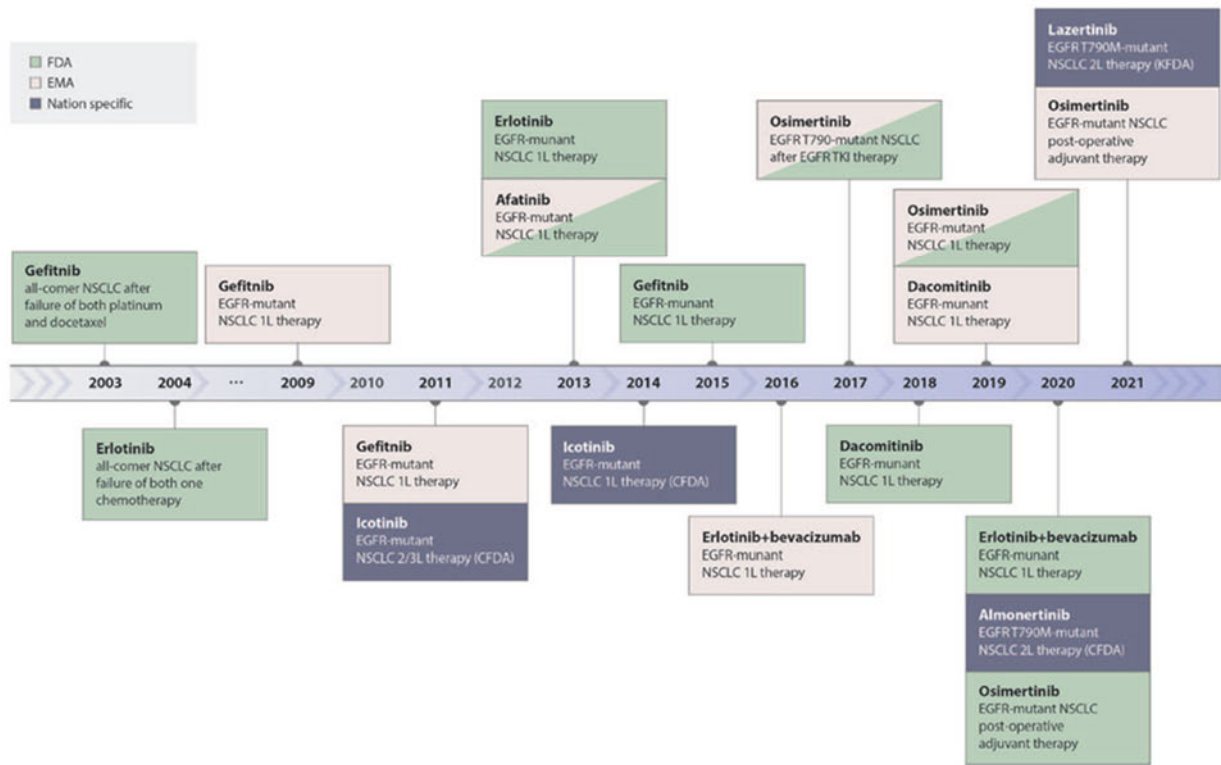
- **terapia miejscowa** – obejmuje **chirurgiczną resekcję guza** i/lub **radioterapię**, czasami uzupełniana chemioterapią. Stosowana u pacjentów z NDRP w I–III (tj. miejscowym lub regionalnym) stopniu zaawansowania nowotworu;
- **chemioterapia** – w zależności od wskazań może być stosowana równocześnie lub sekwencyjnie z radioterapią. Wskazana u chorych w IV stopniu zaawansowania raka płuca. Jest obciążająca dla pacjenta ze względu na ogólnoustrojową toksyczność;

- **immunoterapia** – wykorzystuje aktywację układu immunologicznego do pobudzenia lub modyfikacji mechanizmów obronnych przeciw rozwijającemu się nowotworowi. W ramach tej metody stosowane są przeciwciała monoklonalne. Przeciwciała mogą wiązać się z receptorami zaprogramowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T lub z ich ligandem (PD-L1), blokując interakcję receptorów z ligandami znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych, co prowadzi do aktywacji układu immunologicznego ukierunkowanego na komórki nowotworowe;
- **leczenie ukierunkowane molekularnie** – pozwala na dostosowanie terapii celowanych do wykrytych mutacji w genach EGFR, ALK (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), ROS1, MET, RET, BRAF, NTRK (ang. *neurotrophic receptor tyrosine kinase*), KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma*) oraz HER2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) [5, 42, 43].

LEKI CELOWANE (INHIBITORY KINAZ TYROZYNOWYCH)

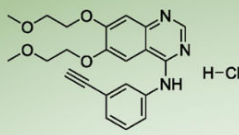
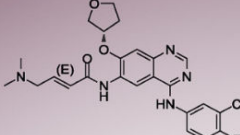
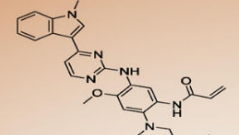
Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) obejmują inhibitory receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), początkowo rejestrację uzyskały inhibitory odwracalne (**gefitynib oraz erlotynib**) określane mianem **EGFR-TKI I generacji**. Dostępne wyniki badań klinicznych dla gefitynibu oraz erlotynibu wskazują na korzyść z ich zastosowania w porównaniu z chemioterapią w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, jednak nie wykazano korzyści dla oceny przeżycia całkowitego. W kolejnych latach rejestrację uzyskał m.in. **afatynib**, który należy do **EGFR-TKI II generacji**, ponieważ wiąże się z receptorami z rodziny ErbB w sposób nieodwracalny. Dostępne dane kliniczne wskazują iż afatynib w porównaniu z chemioterapią może być skuteczny w poprawie przeżycia całkowitego, jednak jego zastosowanie ogranicza stosunkowo wysokie ryzyko zdarzeń niepożądanych. Obecnie preferowane są **EGFR-TKI III generacji**, do których należą m.in. **ozymertynib oraz lazertynib**, które wyróżniają się selektywnym hamowaniem nie tylko pierwotnie aktywujących mutacji w genie EGFR ale też mutacji oporności EGFR T790M (Rysunek 5, Rysunek 6) [44, 45].

Rysunek 5.
Schemat obrazujący kolejność rejestracji EGFR-TKI



Źródło: Lee 2022 [44].

Rysunek 6.
Porównanie mechanizmu działania EGFR-TKI I, II i III generacji

FIRST-GENERATION EGFR TKIs	SECOND-GENERATION EGFR TKIs	THIRD-GENERATION EGFR TKIs																																																
QUINAZOLINE-BASED	QUINAZOLINE-BASED	PYRAMIDINE-BASED																																																
																																																		
ERLOTINIB GEFITINIB	AFATINIB DACOMITINIB	OSIMERTINIB LAZERTINIB ALMONERTINIB FURMONERTINIB NAZARTINIB*																																																
REVERSIBLE INHIBITION	IRREVERSIBLE COVALENT INHIBITION	IRREVERSIBLE COVALENT INHIBITION																																																
<table><tr><td>EGFR Ex19Del/L858R</td><td>■</td></tr><tr><td>EGFR wild type</td><td>■</td></tr><tr><td>EGFR uncommon</td><td>▲</td></tr><tr><td>ERBB2/ERBB4</td><td>×</td></tr><tr><td>EGFR T790M</td><td>×</td></tr><tr><td>cEGFR/T790M/C797S</td><td>▲</td></tr><tr><td>cEGFR/C797S</td><td>▲</td></tr><tr><td>CNS</td><td>▲</td></tr></table>	EGFR Ex19Del/L858R	■	EGFR wild type	■	EGFR uncommon	▲	ERBB2/ERBB4	×	EGFR T790M	×	cEGFR/T790M/C797S	▲	cEGFR/C797S	▲	CNS	▲	<table><tr><td>EGFR Ex19Del/L858R</td><td>■</td></tr><tr><td>EGFR wild type</td><td>■</td></tr><tr><td>EGFR uncommon</td><td>▲</td></tr><tr><td>ERBB2/ERBB4</td><td>▲</td></tr><tr><td>EGFR T790M</td><td>▲</td></tr><tr><td>cEGFR/T790M/C797S</td><td>×</td></tr><tr><td>cEGFR/C797S</td><td>▲</td></tr><tr><td>CNS</td><td>▲</td></tr></table>	EGFR Ex19Del/L858R	■	EGFR wild type	■	EGFR uncommon	▲	ERBB2/ERBB4	▲	EGFR T790M	▲	cEGFR/T790M/C797S	×	cEGFR/C797S	▲	CNS	▲	<table><tr><td>EGFR Ex19Del/L858R</td><td>■</td></tr><tr><td>EGFR wild type</td><td>×</td></tr><tr><td>EGFR uncommon</td><td>▲</td></tr><tr><td>ERBB2/ERBB4</td><td>×</td></tr><tr><td>EGFR T790M</td><td>■</td></tr><tr><td>cEGFR/T790M/C797S</td><td>×</td></tr><tr><td>cEGFR/C797S</td><td>×</td></tr><tr><td>CNS</td><td>■</td></tr></table>	EGFR Ex19Del/L858R	■	EGFR wild type	×	EGFR uncommon	▲	ERBB2/ERBB4	×	EGFR T790M	■	cEGFR/T790M/C797S	×	cEGFR/C797S	×	CNS	■
EGFR Ex19Del/L858R	■																																																	
EGFR wild type	■																																																	
EGFR uncommon	▲																																																	
ERBB2/ERBB4	×																																																	
EGFR T790M	×																																																	
cEGFR/T790M/C797S	▲																																																	
cEGFR/C797S	▲																																																	
CNS	▲																																																	
EGFR Ex19Del/L858R	■																																																	
EGFR wild type	■																																																	
EGFR uncommon	▲																																																	
ERBB2/ERBB4	▲																																																	
EGFR T790M	▲																																																	
cEGFR/T790M/C797S	×																																																	
cEGFR/C797S	▲																																																	
CNS	▲																																																	
EGFR Ex19Del/L858R	■																																																	
EGFR wild type	×																																																	
EGFR uncommon	▲																																																	
ERBB2/ERBB4	×																																																	
EGFR T790M	■																																																	
cEGFR/T790M/C797S	×																																																	
cEGFR/C797S	×																																																	
CNS	■																																																	
■ Prospective data and phase 3 clinical trials ● Phase 1 and 2 clinical trials	▲ Retrospective and/or preclinical data × No data available																																																	

Źródło: Corvaja 2024 [45].

Zgodnie z wytycznymi PTOK z 2019 i 2022 roku, „Liczne badania z randomizacją i ich metaanalizy wskazują, że u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib lub gefitynib) lub drugiej generacji (afatynib) pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jest lepiej tolerowane w porównaniu z CHT. Wymienione inhibitory EGFR mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych (np. częstsze występowanie biegunek po zastosowaniu afatynibu lub nieprawidłowości w zakresie wskaźników czynności wątroby związane z gefitynibem)” [5, 46].

Ozymertynib (OZM) należy do EGFR-TKI III generacji, jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI [47]. Skuteczność OZM jest wyższa niż EGFR-TKI poprzednich generacji, co wykazano w kontrolowanym badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem FLAURA [31, 32]. Długoterminową skuteczność OZM ogranicza nieuchronna progresja choroby, u podstaw nabytej oporności na OZM w I linii leczenia leżą wielopłaszczyznowe mechanizmy. Znaczenie odgrywa mutacja EGFR-C797S, która utrudnia wiązanie leku z miejscem docelowym. Oporność w mechanizmie niezależnym od EGFR obejmuje aktywację alternatywnych szlaków sygnałowych, takich jak amplifikacja MET i mutacje HER2 oraz transformację histologiczną. Wówczas u pacjentów stosowana jest zwykle chemioterapia o umiarkowanej skuteczności klinicznej [45]. Rokowanie pacjentów, których choroba nie odpowiada na leki celowane jest niekorzystne, u co najmniej 27% chorych zgon następuje przed rozpoczęciem leczenia II linii [34].

AMIWANTAMAB

Nową opcję terapeutyczną w NDRP stanowi amiwantamab (**AMI, produkt leczniczy Rybrevant**). Substancja czynna **AMI to dwuswoiste przeciwciało, którego mechanizm działania polega na zapobieganiu wiązania ligandów z receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej MET** (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor*) **oraz EGFR** (ang. *epidermal growth factor receptor*) [48, 49].

Receptor MET na komórkach nabłonkowych, po otrzymaniu sygnału (poprzez wiązanie ligandu) ulega dimeryzacji i aktywuje dalsze szlaki sygnalizujące podział komórek. EGFR jest białkiem przezbłonowym, które aktywuje szlaki dalszych etapów, które sygnalizują podział komórek, przeżycie i angiogenezę. U pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR, receptor nie reaguje na TKI, następują zmiany konformacyjne, które aktywują EGFR. AMI wiąże się zarówno z MET, jak i EGFR. AMI powoduje zmiany konformacyjne, które prowadzą do zahamowania szlaku sygnalizacyjnego EGFR oraz zapobiegają interakcji MET z czynnikiem wzrostu hepatocytów (HGF, ang. *hepatocyte growth factor*). Wiązanie części Fc AMI sygnalizuje układowi dopełniacza i wrodzonemu układowi odpornościowemu ukierunkowanie komórek na cytotoksyczność zależną od dopełniacza, cytotoksyczność zależną od przeciwciał i fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał. Wiązanie AMI z receptorem Fc prowadzi również do wzrostu poziomu IFN γ . AMI znacząco obniża ekspresję EGFR i MET na powierzchni komórek NDRP, co wpływa na dodatkowe zmniejszenie sygnalizacji. Następuje oznaczenie komórek

nowotworowych do cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał przez komórki NK (ang. *natural killer*) i przeprowadzenie trogocytozy przez makrofagi [48, 49].

Ze względu na nowy mechanizm działania, obiecujące wyniki i niezaspokojoną potrzebę pacjentów AML uzyskał status terapii przełomowej w procesie oceny przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) [50].

W oparciu o bardzo dobre wyniki dotyczące efektywności terapia amiwantamabem została zarejestrowana przez EMA w szeregu wskazań:

- skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (non-small cell lung cancer, NSCLC) z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R (badanie MARIPOSA)
- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z delecjami w eksonie 19 genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (ang. tyrosine kinase inhibitor, TKI; badanie MARIPOSA-2)
- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR (badanie PAPILLON)
- w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny (badanie CHRYSALIS) [51].

Amiwantamab jest dostępny w postaci do podania dożylnego (we wskazaniach do stosowania z chemioterapią) oraz do podania podskórnego we wskazaniu do stosowania z lazertynibem, dzięki czemu chorzy z cEGFR leczeni w ramach 1. linii terapii mają dostęp do opcji obejmującej szybkie podanie podskórne amiwantamabu i podanie doustne lazertynibu.

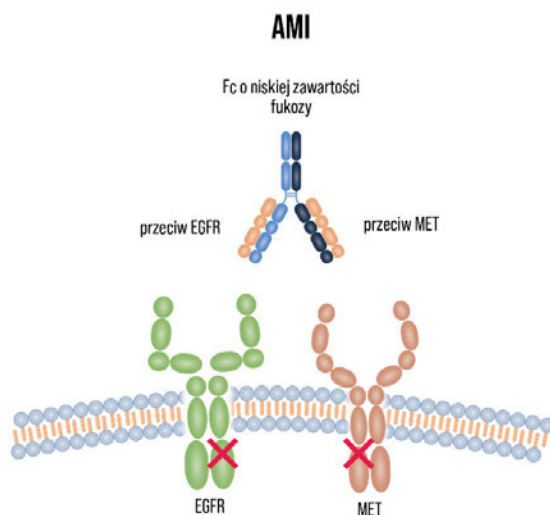
LAZERTYNIB

Lazertynib (LAZ, produkt leczniczy Lazcluze), podobnie jak ozymertynib, należy do EGFR-TKI III generacji. LAZ uzupełnia działanie amiwantamabu względem EGFR, działa wewnątrzkomórkowo poprzez nieodwracalne połączenie z resztą Cys797 w miejscu wiążącym ATP kinazy EGFR. Jego celem są pojedyncze (Ex19del, L858R, T790M) i podwójne (Ex19del/T790M oraz L858R/T790M) mutacje EGFR. Blokuje kaskady sygnalizacyjne EGFR i sprzyja procesom apoptozy komórek NDRP z obecnymi mutacjami EGFR [48, 49].

Lazertynib jest porównywalny z ozymertynibem pod względem skuteczności. W badaniu MARIPOSA, dla mediany okresu obserwacji równej 22 mies., odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji wyniósł 83% w ramieniu LAZ oraz 85% w ramieniu OZM, czas trwania odpowiedzi był podobny i wyniósł 16,6 mies. w ramieniu LAZ oraz 16,8 mies. w ramieniu OZM.

Co więcej w grupie pacjentów leczonych LAZ w porównaniu z OZM, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była wyższa (HR [95% CI] = 0,98 [0,79; 1,22]). Również mediana czasu do objawowej progresji choroby wskazywała na korzyść z zastosowania LAZ vs OZM (HR [95% CI] = 0,85 [0,65; 1,13]). Analiza cząstkowa dla oceny przeżycia całkowitego wskazywała na podobną skuteczność LAZ i OZM (HR [95% CI] = 1,00 [0,73; 1,38]). Profil bezpieczeństwa stosowania LAZ i OZM był zgodny z wcześniej raportowanym, występowały głównie zdarzenia niepożądane 1. lub 2. stopnia nasilenia, odsetek pacjentów zaprzestających terapii z powodu zdarzeń niepożądanych był podobny w obu grupach (5% leczonych LAZ oraz 3% leczonych OZM). Wśród pacjentów leczonych LAZ, w porównaniu z OZM, obserwowano niższe ryzyko wystąpienia biegunki, małopłytkowości i neutropenii, a także wydłużenia odstępu QT i kardiomiopatii, z kolei ryzyko wystąpienia wysypki, skurczy mięśni i parestezji było wyższe [52].

Rysunek 7.
Mechanizm działania amiwantamabu – schemat



Źródło: Opracowanie własne w oparciu o [48, 49].

2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Celem leczenia NDRP jest wydłużenie przeżycia chorego z zachowaniem jakości życia, bez narażania pacjenta na ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych, które przewyższałoby korzyści z leczenia. Zatem ocena terapii stosowanych w leczeniu onkologicznym, obejmuje punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz ocenę jakości życia pacjentów poddanych leczeniu.

Skuteczność terapii oceniana jest w oparciu o punkty końcowe związane z przeżyciem pacjentów, progresją choroby oraz odpowiedzią na leczenie, takie jak:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) – czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) – czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny;
- odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) – jest sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR);
- odsetek chorych z progresją choroby (PD, ang. *progressive disease*) i stabilizacją choroby (SD, ang. *stable disease*);
- czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, ang. *time to response*) oraz czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*) mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby;
- czas do kolejnej terapii (TTST, ang. *time to subsequent therapy*) – czas od momentu randomizacji do momentu rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej po zaprzestaniu leczenia przydzielonego w ramach badania;
- przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2, ang. *progression free survival after the first subsequent therapy*) – czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia drugiej obiektywnej progresji choroby po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny;
- czas do objawowej progresji choroby (TTSP, ang. *time to symptomatic progression*) – czas od momentu randomizacji do wystąpienia nowych objawów lub zaostrzenia objawów uznanych przez badacza za związane z rakiem płuca, a także konieczności zmiany dotychczas stosowanej terapii przeciwnowotworowej i/lub klinicznej interwencji celem opanowania objawów [53].

Obiektywną ocenę progresji oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworem płuca przeprowadza się w oparciu o kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST w wersji 1.1. (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). Zgodnie z kryteriami RECIST, ocenę przeprowadza się w oparciu o wynik przeprowadzonego badania obrazowego. Analizie dotyczy zmian mierzalnych oraz niemierzalnych (Tabela 5, Tabela 6). Pierwszego pomiaru dokonuje się jak najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia (tj. w okresie ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem terapii). Natomiast kolejne pomiary przeprowadzane są przeciętnie co 6–9 tyg. [53, 54].

Tabela 5.
Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych i niemierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1. [54]

Kategoria odpowiedzi	Ocena
Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych	
CR	ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
PR	zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany
Ocena zmian niemierzalnych	
CR	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych
Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych
PD	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

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

Tabela 6.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [54]

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

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

Bezpieczeństwo terapii analizowane jest w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta (w tym zdarzenia niepowiązane przyczynowo z zastosowaną terapią);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku, którego następstwem był zgon, zagrożenie życia, hospitalizacja lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, upośledzenie czynności, inwalidztwo lub powstanie wady lub choroby wrodzonej [55].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych wykorzystywane są kryteria CTCAE (ang. *common terminology criteria for adverse events*) w aktualnej wersji. Stosowanie kryteriów umożliwia ujednolicenie nazw AE oraz klasyfikację zdarzeń do odpowiednich grup wraz z oceną stopnia nasilenia w skali 1–5 [55].

Ocena jakości życia pacjentów przeprowadzana jest z wykorzystaniem zwalidowanych kwestionariuszy ogólnych oraz specyficznych dla danej jednostki chorobowej. Szerokie zastosowanie znajdują m.in.:

- EQ-5D (ang. *EuroQol 5-dimensional descriptive system*) – składa się z 5 pytań oceniających jak pacjent postrzega takie obszary jak: poruszanie się, samoopieka, codzienne aktywności, ból i dyskomfort oraz niepokój / depresję. Ocena dokonywana jest w skali Likerta, gdzie wyższa ocena wskazuje na większe nasilenie objawów. Na podstawie EQ-5D oblicza się stopień użyteczności, którego wartość mieści się w przedziale od -1 do 1, gdzie -1 oznacza najgorszy, 1 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Dodatkowo, do kwestionariusza może zostać dołączona skala oceny wizualnej (VAS, ang. *visual analog scale*) do oceny samopoczucia w skali od 0 do 100, gdzie 100 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia;
- EORTC-QLQ-C30 (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) – składa się z 30 pytań podzielonych na skale funkcjonalne (fizyczną, roli społecznej, poznawczą, emocjonalną i funkcjonowania społecznego), skale dotyczące objawów (zmęczenia, bólu, nudności i wymiotów) oraz globalną skalę zdrowia i jakości życia. Pacjent ma do wyboru odpowiedzi określające stopień nasilenia (tj. 1 – „nigdy”, 2 – „czasami”, 3 – „często”, 4 – „bardzo często”), w przypadku pytań dotyczących ogólnej oceny jakości życia i zdrowia zakres odpowiedzi wynosi 1–7, gdzie 1 oznacza „bardzo zła”. Uzyskane punkty są dodawane, a następnie przeliczane w celu otrzymania wartości współczynnika (ang. *score*). Wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższa wartość dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu danego objawu choroby;
- PROMIS-PF (ang. *Patient Reported Outcomes Measurement Information System – Physical Function*) – obejmuje 6 aspektów do oceny zdolności do podejmowania aktywności fizycznej i wykonywania czynności życia codziennego (w tym chodzenia i wchodzenia po schodach) w czasie 7 dni poprzedzających moment przeprowadzenia oceny. Wyższy wynik oceny oznacza lepsze funkcjonowanie fizyczne;
- NSCLC-SAQ (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer – Symptom Assessment Questionnaire*) – dotyczy 7 zagadnień służących ocenie nasilenia objawów w 5 domenach (objawy kaszlu, bólu, duszności, zmęczenia oraz zmniejszonego apetytu) w czasie 7 dni poprzedzających moment przeprowadzenia oceny. Odpowiedzi udzielane są w skali od 0 do 4, a wyższa wartość oznacza większe nasilenie objawów;
- TASQ (ang. *Treatment Administration Satisfaction Questionnaire*) – składa się z 11 pytań służących ocenie satysfakcji pacjenta z formy podania leku, obejmuje 5 domen (wpływ na funkcje fizyczne, psychiczne, czynności życia codziennego, wygodę i satysfakcję) i odwołuje się do ostatniego podania leku. Odpowiedzi na każde z pytań pacjent udziela w 3-punktowej lub 5-punktowej skali Likert’a, gdzie wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z ocenianej formy podaży leku [56, 57].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Aktualnie obowiązujące zasady postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji EGFR opisano w oparciu o odnalezione w drodze przeszukania źródeł informacji medycznej rekomendacje towarzystw onkologii klinicznej (Tabela 7).

Tabela 7.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w zakresie postępowania u pacjentów z rozpoznaniem NDRP

Nazwa towarzystwa/ organizacji	Zakres rekomendacji	Rok publikacji aktualizacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Wytyczne postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach płuca i opłucnej oraz śródpiersia	2022	[5]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie diagnostyki, leczenia i kontroli przebiegu procesu terapeutycznego NDRP uzależnionego od onkogenów	2025	[7]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie profilaktyki, diagnostyki i leczenia pacjentów z NDRP	2025	[58]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Diagnostyka i postępowanie w raku płuca: schematy stosowania systemowej terapii przeciwnowotworowej w zaawansowanym NDRP	2024	[59]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Wytyczne postępowania terapeutycznego w NDRP w stadium IV	2024	[60]

Wybór metody leczenia systemowego pacjentów z zaawansowanym NDRP zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej, w tym od typu morfologicznego i histologicznego nowotworu, obecności zaburzeń molekularnych, wieku i stanu sprawności chorego. U pacjentów z brakiem możliwości przeprowadzenia chirurgicznej doszczętnej resekcji guza i u chorych niekwalifikujących się do radykalnej radiochemioterapii, stosowana jest chemioterapia, a w przypadku wykrycia zaburzeń genetycznych, pacjent kierowany jest na odpowiednie leczenie ukierunkowane molekularnie.

Pierwsza linia leczenia systemowego pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20

Preferowaną opcją terapeutyczną w przypadku zaawansowanego raka płuca jest **AMI + KAR + PMX** [7, 58–60]. W przypadku braku dostępu do ww. terapii chory powinien otrzymać chemioterapię. Inhibitory EGFR nie są zalecane w populacji EGFRex20 z powodu niskiej wrażliwości guza na leczenie celowane. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2022 rekomendowane są dwulekowe schematy złożone z pochodnych platyny tj. cisplatyny lub karboplatyny (**CIS** lub **KAR**) w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków: pemetreksed (**PMX**), winorelbina (**WIN**), paklitaksel (**PAC**), docetaksel **DOC**, gemcytabina (**GEM**) lub etopozyd (**ETO**) [5].

Pierwsza linia leczenia systemowego pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami cEGFR

W najnowszych wytycznych praktyki klinicznej rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi w są **AMI + LAZ** oraz **OZM + PMX + CIS/KAR**. W przypadku braku dostępu do ww., pacjent z cEGFR powinien otrzymać **OZM** w monoterapii. W przypadku braku dostępności OZM można zastosować w pierwszej

kolejności monoterapię inhibitorem EGFR wcześniejszych generacji (tj. I generacji – **erlotynib**, **gefitynib** oraz II generacji – **afatynib** i **dakomitynib**), a następnie OZM – takie postępowanie może być zasadne w populacji pacjentów, u których wystąpiły mutacje T790M i choroba oporna. Do innych rekomendowanych opcji terapeutycznych, niezależnie od momentu wykrycia obecności mutacji EGFR, należą **ERL + bewacyzumab**, **ERL + ramucyrumab** [5, 7, 58–60].

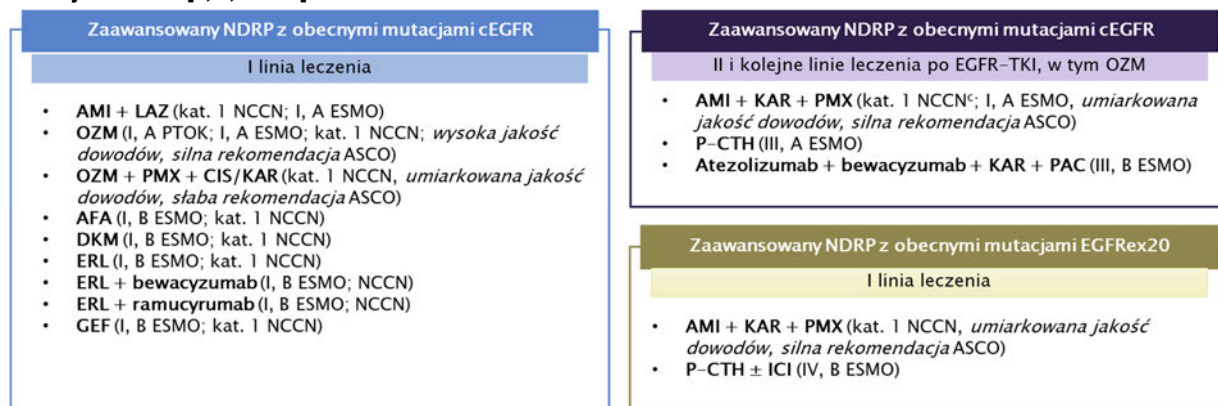
Druga linia leczenia systemowego pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami cEGFR, po niepowodzeniu EGFR TKI w tym OZM

Postępowanie u chorych na uogólnionego NDRP w drugiej linii jest zależne od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. U pacjentów z progresją choroby mimo stosowania EGFR-TKI preferowanym postępowaniem jest **AMI + KAR + PMX** [5, 7, 58–60].

Pacjenci z progresją, leczeni wcześniej EGFR-TKI I lub II generacji, powinni mieć przeprowadzone badania pod kątem obecności mutacji T790M. Podanie **OZM** jest wskazane u pacjentów, u których wystąpiły mutacje T790M lub gdy stwierdzono obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Pacjenci z wykrytym mechanizmem oporności, w przypadku dostępności i spełnienia kryteriów mogą być leczeni w ramach badania klinicznego. Jeżeli nie zidentyfikowano mechanizmu występowania oporności na OZM lub nastąpiła progresja systemowa nowotworu, standardem postępowania jest podanie **P-CTH**. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2022 rekomendowane są dwulekowe schematy złożone z pochodnych platyny tj. **cisplatyny lub karboplatyny (CIS lub KAR)** w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków: **pemetreksed (PMX)**, **winorelbina (WIN)**, **paklitaksel (PAC)**, **docetaksel DOC**, **gemcytabina (GEM)** lub **etopozyd (ETO)**, przy czym PMX wskazany jest wyłącznie w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP [5]. Jeżeli leczenie EGFR-TKI jest nieskuteczne, ocena stanu sprawności pacjenta wynosi 0–1 i nie wykryto przeciwwskazań do zastosowania ICI, można rozważyć zastosowanie schematu złożonego z **atezolizumabu, bewacyzumabu, KAR i PAC** [5, 7, 58–60].

Rysunek 8.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego u chorych z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR [5, 7, 58–60]



4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 roku, pacjenci z rozpoznaniem NDRP w Polsce mają dostęp do leczenia w ramach:

- programu lekowego (PrL) B.6. „*Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*”;
- katalogu chemioterapii (kategoria C) [61].

W pierwszej linii leczenia chorych z mutacjami EGFR refundowane są inhibitory EGFR (ozymertynib, afatynib, erlotynib, gefitynib). W drugiej i kolejnych liniach leczenia wśród chorych z mutacjami EGFR refundacją objęty jest ozymertynib, erlotynib i gefitynib.

Pacjenci z NDRP z mutacjami EGFR mają też refundowane schematy chemioterapii obejmujące połączenie pochodnej platyny (cisplatyna, karboplatyna) z jednym z leków obejmujących pemetreksed (ten jest dostępny wyłącznie dla niepłaskonabłonkowego podtypu NDRP), paklitaksel, gemcytabinę, winorelbinę, etopozyd lub docetaksel.

Refundacją w omawianych populacjach nie są natomiast objęte terapie wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej obejmujące: atezolizumab, bewacyzumab, ramucyrumab i dakomitynib.

Z uwagi na to, że populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR, nie analizowano szczegółowo terapii dla chorych z NDRP z obecnością mutacji KRAS, rearanżacji ALK, ani ROS1.

Immunoterapia również nie jest stosowana u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z obecnymi mutacjami w genie EGFR w Polsce, ponieważ zgodnie z zapisami PrL B.6., atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab, cemiplimab, ipilimumab (dostępny w Polsce wyłącznie w skojarzeniu z niwolumabem) oraz inhibitor angiogenezy – nintedanib mogą być stosowane jedynie w przypadku spełnienia kryterium braku obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 [61].

PROGRAM LEKOWY B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)

Terapie dostępne w ramach **PrL B.6.** od 2012 roku, były przeznaczone dla pacjentów z rozpoznaniem NDRP, początkowo z typem raka gruczołowego, a następnie również z innymi typami morfologicznymi nowotworu płuca. Od 2021 roku w PrL B.6. znalazły się dodatkowo terapie stosowane w przypadku raka drobnokomórkowego płuca, a od 2023 roku uwzględniono również leczenie międzybłoniaka opłucnej. PrL B.6. uwzględnia leczenie pacjentów z NDRP na różnych etapach zaawansowania, z obecnymi mutacjami EGFR zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Jedynym EGFR-TKI III generacji dostępnym w trzeciej i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP z mutacjami genu EGFR, jest **ozymertynib**. Spośród EGFR-TKI I generacji, **erlotynib** i **gefitynib** w 2021 roku zostały przeniesione z PrL B.6. do katalogu chemioterapii. Natomiast EGFR-TKI II generacji – **afatynib**, w latach 2014–2019 był dostępny dla pacjentów w ramach **PrL B.63.** „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu”, a w 2019 roku został przeniesiony do **PrL B.6.** Inny EGFR-TKI II generacji – **dakomitynib** był refundowany w ramach PrL B.6. do września 2023 roku a obecnie nie jest objęty refundacją w Polsce (Rysunek 9) [62, 63].

Rysunek 9.

Substancje czynne dostępne w ramach PrL B.6. oraz B.63. dla pacjentów z NDRP z mutacjami genu EGFR oraz dla pacjentów z podtypem NOS w latach 2012–2023 [62, 63]

		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
1L	PMX ^a	B.6.											
	ERL ^b		B.6.		*	*	*	*	*	*			
	GEF ^b	B.6.		*	*	*	*	*	*	*			
	AFA ^c			B.63.						B.6.			
	OZM ^d										B.6.*	*	*
	DKM ^e											B.6.	
2L	PMX ^a	B.6.											
	ERL ^b	B.6.			*	*	*	*	*	*			
	GEF ^b			B.6.*	*	*	*	*	*	*			
	OZM ^d						B.6.*	*	*	*	*	*	*

1L – pierwsza linia leczenia; 2L – druga linia leczenia; AFA – afatynib; DKM – dakomitynib; ERL – erlotynib; GEF – gefitynib; OZM – ozymertynib; PMX – pemetreksed.

Kolorem **zielonym** (PrL B.6.) oraz **oliwkowym** (PrL B.63.) oznaczono substancje czynne dostępne dla pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR, dodatkowo symbolem * oznaczono substancje czynne dostępne dla pacjentów z podtypem NOS NDRP.

a) PMX od 2018 roku jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii, wcześniej, do 2014 roku, docetaksel (DOC) był refundowany wraz z PMX w ramach PrL B.6., w późniejszym okresie DOC został przeniesiony do katalogu chemioterapii;

b) ERL i GEF od początku 2021 roku są finansowane w ramach katalogu chemioterapii;

c) AFA do lipca 2019 roku był dostępny dla pacjentów w ramach PrL B.63.;

d) OZM od stycznia 2023 roku jest dostępny w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia oraz w ramach leczenia adiuwantowego;

e) DKM był dostępny w ramach PrL B.6. do września 2023 roku.

KATALOG CHEMIOTERAPII

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na 1 października 2024 roku, leki finansowane we wskazaniu NDRP w ramach katalogu chemioterapii obejmują wszystkie leki zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej do stosowania w NDRP, a więc pochodne platyny (**karboplatyna** lub **cisplatyna**) oraz leki III generacji (**etopozyd**, **winorelbina**, **gemcytabina**, **docetaksel**, **paklitaksel** oraz **pemetreksed**). Pemetreksed został przeniesiony do kat. C od 2018 roku wraz z ograniczeniem stosowania wyłącznie w niepłaskonabłonkowym NDRP. Dodatkowo, od 2021 roku w ramach kat. C dostępne są EGFR-TKI pierwszej generacji (**erlotynib** i **gefitynib**) przeniesione z PrL B.6. wraz z ograniczeniami stosowania (Tabela 8) [61].

Tabela 8.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD 10: C34) [61, 64]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją w raku płuca	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
Cisplatyna	Cisplatin Ebewe	Rpz	bezpłatny
	Cisplatinum Accord	Rp	bezpłatny
Cyklofosfamid	Cyclophosphamide Sandoz	Lz	bezpłatny
	Endoxan	Lz	bezpłatny
Docetaksel	Docetaxel Accord	Rpz	bezpłatny
	Docetaxel-Ebewe	Rp	bezpłatny
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	bezpłatny
	Adriblastina PFS	Lz	bezpłatny
	Doxorubicin Ebewe	Rp	bezpłatny
Epirubicyna	Epirubicin Accord	Lz	bezpłatny
	Epirubicin-Ebewe	Lz	bezpłatny
Erlotynib ^a	Erlotinib Zentiva	Rpz	bezpłatny
Etopozyd	Etopozyd Accord	Lz	bezpłatny
	Etoposid Ebewe	Rp	bezpłatny
Gefitynib ^a	Gefitinib Accord	Rpz	bezpłatny
	Gefitinib Sandoz	Rpz	bezpłatny
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord	Lz	bezpłatny
	Gemsol	Lz	bezpłatny
Ifosfamid	Holoxan	Lz	bezpłatny
Irinotekan	Irinotecan Accord	Lz	bezpłatny
	Irinotecan Kabi	Rp	bezpłatny
Karboplatyna	Carbomedac	Lz	bezpłatny
	Carboplatin Accord	Lz	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer	Lz	bezpłatny
	Carboplatin Ebewe	Rp	bezpłatny
Lanreotyd	Somatuline Autogel	Rp	bezpłatny
Metotreksat	Metotreksat Accord	Rp	bezpłatny
	Methotreksat Ebewe	Rp	bezpłatny
Oktreotyd	Sandostatin	Rp	bezpłatny
	Sandostatin LAR	Rp	bezpłatny
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi	Rp	bezpłatny
	Paclitaxel Ebewe	Rp	bezpłatny

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją w raku płuca	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
Pemetreksed ^b	Paclitaxelum Accord	Lz	bezpłatny
	Pemetreksed SUN	Rpz	bezpłatny
	Pemetrexed Accord	Rpz	bezpłatny
	Pemetrexed Fresenius Kabi	Rpz	bezpłatny
	Pemetrexed Sandoz	Rpz	bezpłatny
Topotekan	Topotecanum Accord	Lz	bezpłatny
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	bezpłatny
	Navelbine	Rp	bezpłatny
	Navirel	Rp	bezpłatny
	Neocitec	Rp	bezpłatny
	Vinorelbine Accord	Rp	bezpłatny
Winorelbina	Vinorelbine Alvogen	Rp	bezpłatny

Lz – lecnictwo zamknięte; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.
a) Wskazanie refundacyjne dla ERL oraz dla GEF, obejmuje leczenie pacjentów dorosłych z rozpoznaniem NDRP: 1) w terapii I linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo II linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej CTH wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu); 2) z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub NDRP bez ustalonego podtypu (NOS); 3) z obecnością mutacji aktywującej w genie kodującym EGFR potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu, 4) z zaawansowaniem miejscowym (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie RCTH, RTH lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnieniem (stopień IV); 5) z obecnością zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemiernalnych (w celu monitorowania skuteczności leczenia wykonuje się, co 3 mies. badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza oraz inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej); 6) z nieobecnością przerzutów w OUN lub cech progresji przerzutów w OUN u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub RTH) oraz z nieobecnością istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki GKS w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia; 7) z nieobecnością przeciwwskazań do stosowania określonych w ChPL; 8) z wykluczeniem jednoczesnego stosowania CTH oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. Kryteria wskazane w punktach 1–8 muszą być spełnione łącznie.
b) Wskazanie refundacyjne dla PMX obejmuje leczenie pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkomórkowego raka płuca, lub NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych. Dodatkowo leczenie PMX obejmuje chorych z międzybłoniakiem.

4.2.Rekomendacje agencji HTA

Przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Francji (HAS), Niemiec (IQWiG), Kanady (CDA-AMC/CADTH) i Australii (PBAC). Do chwili obecnej, zasadność finansowania wnioskowanej terapii, oceniono w agencji we Francji (HAS) i kanadyjskiej CDA-AMC/CADTH, natomiast w 3 innych agencjach (NICE, SMC i IQWiG) rekomendacje są w trakcie opracowywania. Rekomendacja brytyjskiej agencji NICE we wskazaniu dla AMI w skojarzeniu z P-CTH w 1. linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacjami EGFRex20 jest na etapie konsultacji publicznych. Polska agencja AOTMiT, podobnie jak australijska (PBAC), nie oceniała dotychczas AMI w żadnym z wnioskowanych wskazań (przeprowadzona w 2022 roku przez AOTMiT ocena dotyczyła AMI stosowanego w monoterapii, w populacji pacjentów z NDRP z mutacjami EGFRex20 po niepowodzeniu P-CTH [65]).

Agencja HAS w marcu 2024 roku **pozytywnie zaopiniowała** wniosek o zezwolenie na **wczesny dostęp** do leczenia AMI w skojarzeniu z P-CTH w 1. linii u pacjentów z NDRP z mutacjami EGFRex20. Wzięto pod uwagę dowody skuteczności, w tym poprawy przeżycia i bezpieczeństwa ocenianej interwencji u pacjentów w nieoperacyjnym stadium zaawansowania choroby, dla których potwierdzono istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej.

Agencja HAS w lipcu 2024 roku wydała **pozytywną rekomendację** w sprawie **wczesnego dostępu** do leczenia AMI w skojarzeniu z P-CTH w 2. i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP z mutacjami cEGFR. Interwencję uznano za innowacyjną i potrzebną, celem udostępnienia terapii pacjentom z zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia obejmującego EGFR-TKI III generacji, dla których brak jest alternatywnych, skutecznych opcji terapeutycznych.

Agencja CDA-AMC/CADTH **pozytywnie** oceniła zasadność finansowania AMI w skojarzeniu z P-CTH wśród chorych z EGFRex20 z warunkiem redukcji kosztów.

Tabela 9.
Rekomendacje agencji HTA w zakresie finansowania amiwantababu w ocenianych wskazaniach

Wskazanie			AOTMiT	NICE	SMC	HAS	IQWiG	CDA-AMC/ CADTH	PBAC
Terapia	Linia	Mutacje							
AMI + P-CTH	1L	EGFRex20	BR	w toku [66]	w toku [67]	PR ^a [68] marzec 2024	w toku [69] ^b	PR [70]	BR
AMI + LAZ	1L	cEGFR	BR	w toku [71]	BR	BR	BR	BR	BR
AMI + P-CTH	2L+	cEGFR	BR	BR	BR	PR ^a [68] lipiec 2024	BR	BR	BR

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek

a) Zezwolenie w ramach wczesnego dostępu, ważne przez okres 12 miesięcy.

b) Odroczone termin rozpoczęcia procedury oceny przez G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss) w Niemczech.

5. Aktualna praktyka kliniczna

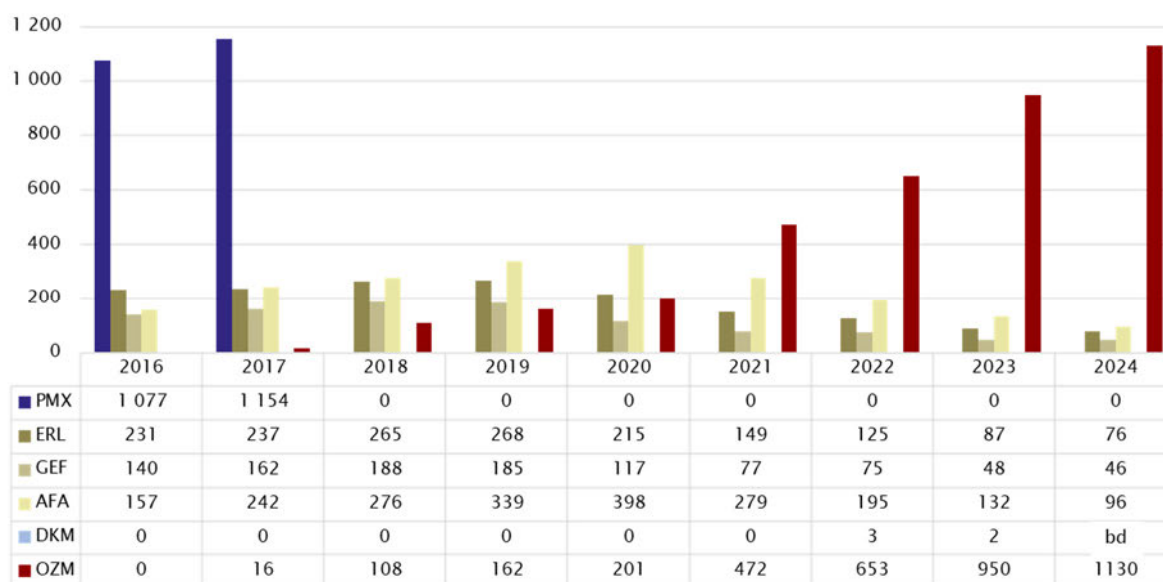
5.1. Program lekowy

Liczba pacjentów leczonych ozymertynibem (OZM) w ramach PrL B.6. zwiększała się w latach 2017–2023. Obserwowany wzrost wynikał m.in. z rozszerzenia wskazań do stosowania OZM. Początkowo, OZM był dostępny w II linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją genu EGFR, od 2021 roku dodano możliwość leczenia OZM także w I linii, a od 2023 roku w III i kolejnych liniach oraz w terapii adiuwantowej. Aktualnie OZM stanowi najczęściej stosowany inhibitor EGFR, który w 2024 roku otrzymało ponad 1100 chorych.

Populacja pacjentów leczonych afatynibem (AFA) sięgała 398 osób w 2020 roku, jednak do 2023 roku zmniejszyła liczebność do 132 osób z rozpoznaniem NDRP z obecnymi mutacjami EGFR leczonych w ramach I linii. Liczba osób leczonych dakomitynibem od 2022 roku, nie przekroczyła 5 i substancja ta, po 2023 roku, nie jest dłużej finansowana ze środków publicznych. Odsetek pacjentów otrzymujących erlotynib i gefitynib w ramach I oraz II linii leczenia NDRP z potwierdzonymi mutacjami genu kodującego EGFR, utrzymywał się na podobnym poziomie w latach 2016–2020 (Tabela 10).

Tabela 10.

Liczba pacjentów leczonych w ramach PrL B.6. i B.63. lekami dostępnymi w przypadku potwierdzenia obecności mutacji EGFR lub dla NDRP o niekreślonym podtypie (NOS) w latach 2016–2023 [72, 18]



AFA – afatynib; DKM – dakomitynib; ERL – erlotynib; GEF – gefitynib; OZM – ozymertynib; PMX – pemetreksed

Zgodnie z zapisami PrL B.6., pacjenci z mutacjami w genie EGFR w Polsce nie otrzymują immunoterapii, ponieważ jednym z niezbędnych kryteriów do zastosowania immunoterapii, jest brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 [61].

[illegible]

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. Wstępna analiza kliniczna

6.1. Chemioterapia oparta o pochodne platyny

Niniejsza analiza dotyczy populacji chorych z NDRP, u których potwierdzono obecność mutacji genu EGFR^{Ex20} leczonych w pierwszej linii oraz pacjentów z mutacjami cEGFR będących po niepowodzeniu terapii obejmującej inhibitor EGFR, w tym OZM. Zgodnie z wynikami wstępnego przeszukania baz informacji medycznej dla ww. populacji dostępne są wyniki badań z randomizacją (PAPILLON, MARIPOSA-2 [73, 74]), w których ocenianą interwencję AMI stosowaną w skojarzeniu z KAR + PMX porównywano z chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny (P-CTH) złożoną z KAR + PMX. Przyjęty w badaniu komparator jest zgodny z postępowaniem wskazywanym w wytycznych praktyki klinicznej, jednak zgodnie z postępowaniem wynikającym z aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, stosowane mogą być również inne schematy chemioterapii opartej o pochodne platyny tj. CIS/KAR + PAC/ETO/DOC/GEM/WIN.

Z uwagi na większą liczbę dostępnych schematów P-CTH w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono wstępną analizę kliniczną, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu KAR + PMX względem innych schematów dwulekowych opartych o związki platyny tj. KAR lub CIS w skojarzeniu z jedną z wymienionych terapii: WIN, PAC, DOC, ETO lub GEM.

Potwierdzenie obecności mutacji genu EGFR nie jest wymagane ani nie wpływa na skuteczność chemioterapii stosowanej w raku płuca. Przyjęto zatem założenie, że wyniki porównania różnych schematów P-CTH w populacji pacjentów z NDRP można odnieść do subpopulacji z obecnymi mutacjami EGFR. Dodatkowo, P-CTH stosowana jest zwykle w pierwszej linii leczenia chorych nowozdiagnozowanych. Przyjęto natomiast, że populację pacjentów po niepowodzeniu terapii celowanej EGFR-TKI, można traktować jako pacjentów uprzednio nieleczonych chemioterapią z powodu NDRP, którzy otrzymują chemioterapię jak w I pierwszej linii leczenia.

W toku prac odnaleziono przeglądy systematyczne (Griesinger 2019 [75], Hess 2018 [76], Li 2012 [77], Lu 2016 [78], Pilkington 2015 [79], Xiao 2016 [80]), których wyniki wskazują, że w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), PMX stosowany w skojarzeniu ze związkami platyny w ramach dwulekowego schematu P-CTH, jest co najmniej równie skuteczny jak pozostałe schematy P-CTH (tj. WIN, PAC, DOC lub GEM w skojarzeniu ze związkami platyny). Co więcej, w podgrupie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP stosowanie schematu z PMX w porównaniu ze schematami z GEM lub DOC wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym OS i nie powodowało zwiększonego ryzyka wystąpienia AE 3–4. stopnia związanych z leczeniem (Tabela 14).

Podsumowując, zasadne jest założenie na potrzeby raportu HTA, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badań PAPILLON i MARIPOSA-2 odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych chemioterapią opartą o pochodne platyny w warunkach polskich.

Tabela 14.
Wyniki porównania skuteczności różnych schematów P-CTH w populacji pacjentów z NDRP raportowane w przeglądach systematycznych

Przegląd	Punkt końcowy	Porównanie	HR [95% CI/IQR] ^a	
NDRP niezależnie od typu histologicznego				
Griesinger 2019 [75]	OS	KAR + GEM/PAC/DOC/PMX vs CIS + GEM/PAC/DOC/PMX	1,08 [0,96; 1,21]	
		CIS + PAC vs CIS + GEM	1,41 [0,93; 2,16]	
		CIS + DOC vs CIS + GEM	1,34 [0,85; 2,1]	
		CIS + DOC vs CIS + PAC	0,94 [0,63; 1,41]	
		KAR + GEM vs KAR + PAC	1,36 [0,93; 1,99]	
		CIS + GEM vs KAR + PAC	0,96 [0,61; 1,54]	
		CIS + PAC vs KAR + PAC	1,37 [0,92; 2,07]	
		CIS + DOC vs KAR + PAC	1,30 [0,83; 2,02]	
		KAR + GEM vs CIS + GEM	1,41 [0,77; 2,56]	
		KAR + GEM vs CIS + PAC	0,99 [0,56; 1,74]	
		KAR + GEM vs CIS + DOC	1,05 [0,58; 1,87]	
	PFS	CIS + PAC vs CIS + GEM	1,53 [1,52; 1,54]	
		CIS + DOC vs CIS + GEM	1,35 [1,34; 1,36]	
		CIS + DOC vs CIS + PAC	0,90 [0,89; 0,901]	
Hess 2018 [76]	PFS	KAR + GEM vs KAR + PAC	1,35 [1,34; 1,36]	
		CIS + GEM vs KAR + PAC	0,85 [0,845; 0,86]	
		CIS + PAC vs KAR + PAC	1,26 [1,26; 1,27]	
		CIS + DOC vs KAR + PAC	1,11 [1,10; 1,12]	
		KAR + GEM vs CIS + GEM	1,68 [1,66; 1,70]	
		KAR + GEM vs CIS + PAC	1,12 [1,11; 1,13]	
		KAR + GEM vs CIS + DOC	1,28 [1,27; 1,29]	
		OS	KAR/CIS + PMX vs KAR/CIS + GEM	0,92 [0,84; 1,02]
			KAR/CIS + PMX vs KAR/CIS + DOC	0,81 [0,62; 1,05]
			KAR/CIS + PMX vs KAR/CIS + GEM/DOC	0,91 [0,83; 1,00]
		PFS	KAR/CIS + PMX vs KAR/CIS + GEM/DOC	1,03 [0,94; 1,13]
	niepłaskonabłonkowy NDRP			
	Lu 2016 [78]	OS	KAR/CIS + PMX vs CIS + KAR/GEM + DOC	0,99 [0,77; 1,25] ^b
		PFS	KAR/CIS + PMX vs CIS + KAR/GEM + DOC	0,81 [0,56; 1,17]
Pilkington 2015 [79]	OS	KAR/CIS + GEM vs KAR/CIS + WIN	1,08 [0,99; 1,18]	
		KAR/CIS + GEM vs KAR/CIS + PAC	1,06 [0,97; 1,16]	
		KAR/CIS + GEM vs KAR/CIS + DOC	0,99 [0,87; 1,13]	
		KAR/CIS + GEM vs KAR/CIS + PMX	0,85 [0,74; 0,98] ^c	
		KAR/CIS + WIN vs KAR/CIS + PAC	0,92 [0,68; 1,24]	
		KAR/CIS + WIN vs KAR/CIS + DOC	0,98 [0,87; 1,09]	
		KAR/CIS + WIN vs KAR/CIS + PMX	0,92 [0,82; 1,03]	
		KAR/CIS + PAC vs KAR/CIS + DOC	0,79 [0,66; 0,93] ^d	
		KAR/CIS + PAC vs KAR/CIS + PMX	0,85 [0,63; 1,16]	
		KAR/CIS + DOC vs KAR/CIS + PMX	0,94 [0,81; 1,09]	
		PFS	KAR/CIS + GEM vs KAR/CIS + WIN	1,06 [0,78; 1,66]
	KAR/CIS + GEM vs KAR/CIS + PAC		1,23 [0,77; 1,65]	

Przegląd	Punkt końcowy	Porównanie	HR [95% CI/IQR] ^a
		KAR/CIS + GEM vs KAR/CIS + DOC	1,08 [0,70; 1,61]
		KAR/CIS + GEM vs KAR/CIS + PMX	0,90 [0,53; 1,52]
		KAR/CIS + WIN vs KAR/CIS + PAC	1,16 [0,60; 1,65]
		KAR/CIS + WIN vs KAR/CIS + DOC	1,02 [0,61; 1,44]
		KAR/CIS + WIN vs KAR/CIS + PMX	0,85 [0,42; 1,51]
		KAR/CIS + PAC vs KAR/CIS + DOC	0,88 [0,59; 1,52]
		KAR/CIS + PAC vs KAR/CIS + PMX	0,73 [0,42; 1,53]
		KAR/CIS + DOC vs KAR/CIS + PMX	0,83 [0,43; 1,65]
Xiao 2016 [80]	OS	PMX + KAR/CIS vs P-CTH (GEM + KAR/CIS, DOC + KAR)	0,86 [0,77; 0,97]
	PFS	PMX + KAR/CIS vs P-CTH (GEM + KAR/CIS, DOC + KAR)	0,90 [0,80; 1,01]

a) W badaniu Hess 2018 podano IQR (rozstęp międzykwartylowy, ang. *interquartile range*), a w pozostałych badaniach 95% CI (przedział ufności, ang. *credible interval*). Wartości raportowane w publikacji zaokrąglono do dwóch miejsc po przecinku lub do trzech tam gdzie było to zasadne.

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

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

d) Z uwagi na niejasności dotyczące porównania KAR/CIS w skojarzeniu z GEM vs PMX w publikacji, wynik należy traktować z ostrożnością

6.2. Inhibitory kinaz tyrozynowych

Niniejsza analiza dotyczy populacji chorych z NDRP z najczęstszymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common epidermal growth factor receptor*) tj. z obecnymi: delecjami w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21. L858R, leczonych w pierwszej linii.

Zgodnie z wynikami wstępnego przeszukania baz informacji medycznej dla ww. populacji dostępne są wyniki badania klinicznego z randomizacją (MARIPOSA [81]), w których ocenianą interwencję AMI stosowaną w skojarzeniu z lazertynibem (LAZ) porównywano ze standardem leczenia pierwszej linii – ozymertynibem w monoterapii. Przyjęty w badaniu komparator jest zgodny z postępowaniem wskazywanym w wytycznych praktyki klinicznej i zgodny z praktyką w Polsce. Znacznie rzadziej stosowane są inhibitory EGFR starszych generacji – afatynib, erlotynib i gefitynib (Rozdz. 5).

Z uwagi na większą liczbę dostępnych opcji leczenia w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce zaplanowano przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera dla interwencji AMI + LAZ z inhibitorami EGFR starszych generacji przez wspólne ramię referencyjne obejmujące ozymertynib. Porównanie to jest możliwe w oparciu o badania kliniczne MARIPOSA oraz FLAURA. W badaniu FLAURA, stanowiącym podstawę rejestracji ozymertynibu w pierwszej linii zaawansowanego NDRP ramię kontrolne stanowiły erlotynib i gefitynib, nie ujęto tam natomiast afatynibu.

Z uwagi brak uwzględnienia w badaniu FLAURA afatynibu przeprowadzono wstępną analizę kliniczną, której celem było porównanie efektywności erlotynibu, gefitynibu i afatynibu. W toku prac nad niniejszą analizą problemu decyzyjnego i wstępną analizą kliniczną zidentyfikowano dokumentację HTA

opublikowaną przez AOTMiT w 2019 roku, stanowiącą podstawę procesu refundacyjnego dla ozymertynibu w pierwszej linii terapii zaawansowanego NDRP [82]. W jej ramach w oparciu o:

- przeglądy systematyczne z metaanalizami sieciowymi,
- wyniki oceny analiz HTA i procesu refundacyjnego dla afatynibu w Polsce,
- oceny afatynibu przez brytyjską agencję NICE,

założono, że erlotynib, gefitynib i afatynib cechują się takimi samymi efektami klinicznymi [82].

W efekcie proces oceny HTA i proces refundacyjny dla ozymertynibu zakończył się wydaniem pozytywnej rekomendacji przez Prezesa AOTMiT, a także pozytywną decyzją o refundacji tego leku w Polsce.

Powyższe założenia o porównywalnej skuteczności terapii inhibitorów I i II generacji potwierdzają także wyniki badania randomizowanego LuxLung-7. Wyniki dotyczące oceny skuteczności afatynibu i gefitynibu w odniesieniu do przeżycia całkowitego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi terapiami (Tabela 15) [83].

Tabela 15.
Wyniki porównania afatynibu i gefitynibu w zakresie wpływu na przeżycie całkowite pacjentów (badanie LuxLung-7) [83]

AFA	GEF	AFA vs GEF
Mediana OS	Mediana OS	HR [95% CI]
27,9 mies.	24,5 mies.	0,86 [0,66; 1,12]; wartość p 0,2580

Wobec powyższego zasadne jest uznanie, że erlotynib i gefitynib uwzględnione w ramieniu kontrolnym badania FLAURA stanowiącego element planowego porównania metodą Büchera są wystarczające i odpowiednie do wnioskowania o skuteczności AML + LAZ względem rzadko stosowanych w Polsce w leczeniu NDRP inhibitorów EGFR starszych generacji obejmujących erlotynib, gefitynib jak i afatynib. Zatem zasadne jest założenie na potrzeby raportu HTA, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania FLAURA odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych inhibitorami EGFR pierwszej i drugiej generacji w warunkach polskich.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja EGFRex20 1L

7.1.1. Populacja

- Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną aktywną insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Populację docelową stanowi grupa pacjentów NDRP z obecnymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. w genie EGFR, u której nie jest zasadne stosowanie leków celowanych tj. inhibitorów EGFR-TKI ze względu na bardzo ograniczony stopień wrażliwości nowotworu na ten rodzaj leczenia. Z tego powodu pacjenci obecnie leczeni są mało skuteczną chemioterapią. Są to zatem chorzy z chorobą o niekorzystnym rokowaniu, którzy potrzebują dostępu do leków o wysokim potencjale terapeutycznym.

7.1.2. Interwencja

- Amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (AMI IV + KAR + PMX).

Wniosek o refundację dotyczy podania dożylnego amiwantamabu (AMI IV).

7.1.3. Komparatory

- Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbinę lub etopozyd.

UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim opcje leczenia, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane [84].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych leczonych w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecnymi aktywnymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. EGFR zaleca się stosowanie amiwantamabu dodanego do karboplatyny i pemetreksedu, a w przypadku braku

możliwości leczenia tym schematem – stosowanie chemioterapii dwulekowej opartej o pochodną platyny. Zalecane i refundowane w Polsce są schematy zawierające pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jeden z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, gemcytabinę, winorelbinę, etopozyd i docetaksel, [REDACTED] będąc komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Natomiast inhibitory EGFR (ozymertynib, afatynib, erlotynib, gefitynib) u pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji insercyjnych w eksonie 20. EGFR nie są zalecane i nie są obecnie stosowane. Inhibitory EGFR nie stanowią zatem komparatora dla wnioskowanej interwencji. Powyższe potwierdzają wytyczne praktyki klinicznej [7, 58], [REDACTED], a także wnioski AOTMiT zawarte w AWA Rybrevant opublikowanej w 2022 roku [85], w których uznano, że komparatorem w populacji z rzadkimi mutacjami insercyjnymi eksonu 20. EGFR jest chemioterapia, a nie inhibitory EGFR.

7.1.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- progresja choroby,
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

7.1.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

7.2. Populacja cEGFR 1L

7.2.1. Populacja

- Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z najczęstszymi aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Populację docelową stanowi grupa pacjentów NDRP z najczęściej występującymi typami mutacji w genie EGFR, u której standardem postępowania jest monoterapia ozymertynibem. Jednak w trakcie trwania leczenia pacjenci często doświadczają wytworzenia mechanizmów oporności na ozymertynib [33, 44]. Choroba zatem dalej cechuje się niekorzystnym rokowaniem i istnieje duża potrzeba dostępu do leków o wysokim potencjale terapeutycznym.

7.2.2. Interwencja

- Amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem (AMI + LAZ).

Wniosek o refundację dotyczy podania podskórnego amiwantamabu (AMI SC).

7.2.3. Komparatory

- Inhibitory EGFR: ozymertynib, erlotynib, gefitynib, afatynib.

UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim opcje leczenia, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane [84].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych leczonych w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami EGFR (cEGFR) zaleca się stosowanie amiwantamabu dodanego do lazertynibu lub ozymertynibu dodanego do chemioterapii. W przypadku braku możliwości stosowania ww. opcji zalecany i preferowany jest inhibitor EGFR III generacji (ozymertynib) stosowany w monoterapii. Innymi lekami wymienianymi w zaleceniach są inhibitory EGFR

starszych generacji (afatynib, dakomitynib, erlotynib, gefitynib), a także połączenie erlotynibu z bewacyzumabem lub ramucyrumabem.

Spośród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych, amiwantamab i lazertynib stanowią interwencję będącą przedmiotem niniejszej analizy. Natomiast ozymertynib stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, erlotynib dodany do bewacyzumabu lub ramucyrumabu, a także dakomitynib nie są obecnie objęte refundacją w Polsce, nie stanowiąc komparatorów dla wnioskowanej interwencji.

Refundowane w Polsce są natomiast monoterapie czterema inhibitorami EGFR – ozymertynibem, erlotynibem, gefitynibem oraz afatynibem, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] będąc komparatorem dla wnioskowanej interwencji. Niemniej należy wziąć pod uwagę, że spośród dostępnych inhibitorów EGFR to ozymertynib stanowi opcję preferowaną w zaleceniach praktyki klinicznej jako lek nowszej generacji, jest też opcją wiodącą w praktyce terapeutycznej w Polsce [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w 2025 roku w AWA Tagrisso [18], ozymertynib w 2024 roku otrzymało 1130 chorych, podczas gdy pozostałe inhibitory EGFR stosowało jedynie 220 pacjentów. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

7.2.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- progresja choroby,
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

7.2.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne,
- porównania pośrednie.

7.3. Populacja cEGFR 2L+

7.3.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z najczęstszymi aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),będący po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Populację docelową stanowi grupa pacjentów NDRP z najczęściej występującymi typami mutacji w genie EGFR, u których wyczerpano opcje terapeutyczne obejmujące leczenie celowane tj. inhibitory EGFR, w tym standard leczenia obejmujący ozymertynib, inhibitor EGFR nowszej, trzeciej generacji. Są to ponadto często osoby z wytworzoną opornością na wcześniej stosowane leczenie celowane [33, 44]. Z tego powodu pacjenci obecnie leczeni są mało skuteczną chemioterapią. Są to zatem chorzy z chorobą o niekorzystnym rokowaniu, którzy potrzebują dostępu do leków o wysokim potencjale terapeutycznym.

7.3.2. Interwencja

- Amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (AMI IV + KAR + PMX).

Wniosek o refundację dotyczy podania dożylnego amiwantamabu (AMI IV).

7.3.3. Komparatory

- Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbinę lub etopozyd.

UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim opcje leczenia, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane [84].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami EGFR (cEGFR) będących po niepowodzeniu leczenia celowanego obejmującego inhibitor EGFR III generacji, zaleca się stosowanie amiwantamabu dodanego do karboplatyny i pemetreksedu, a w przypadku braku możliwości leczenia tym schematem – stosowanie chemioterapii dwulekowej opartej o pochodne platyny lub schematu 4-lekowego złożonego z atezolizumabu, bewacyzumabu, karboplatyny i paklitakselu. Jednak immunoterapia, w tym przypadku atezolizumab, nie jest obecnie refundowana w Polsce w populacji z obecnymi mutacjami EGFR, nie stanowi ona zatem komparatora dla interwencji. Za to zalecane i refundowane w Polsce są schematy zawierające pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jeden z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, gemcytabinę, winorelbinę, etopozyd i docetaksel, [redacted] będąc komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Należy pamiętać, że standardem leczenia w populacji z NDRP cEGFR jest ozymertynib (por. Rozdz. 7.2.3). Jeżeli lek ten nie został zastosowany w pierwszej linii leczenia zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej, a zamiast niego zastosowano inhibitory EGFR starszych generacji (afatynib, erlotynib, gefitynib), to w kolejnej linii leczenia pacjent powinien otrzymać ozymertynib. Powoduje to, że populacja docelowa to chorzy, którzy już wyczerpali ścieżkę leczenia inhibitorami EGFR. Są to też często osoby z wytworzoną opornością na wcześniej stosowane leczenie celowane, w tym ozymertynib [33, 44], stąd nie ma zasadności stosowania u tych chorych terapii o tym samym mechanizmie działania i gorszej skuteczności, takich jak inhibitory EGFR I generacji¹. W związku z powyższym inhibitory EGFR starszej generacji (erlotynib, gefitynib) nie stanowią komparatora dla wnioskowanej interwencji. Powyższe potwierdzają wytyczne praktyki klinicznej [7, 58] [redacted]

7.3.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- progresja choroby,
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

¹ Z kolei inhibitor EGFR II generacji, afatynib, nie jest refundowany w Polsce w NDRP cEGFR w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Afatynib jest refundowany wyłącznie w pierwszej linii terapii.

7.3.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

8. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

8.1. Amiwantamab

8.1.1. Amiwantamab w postaci roztworu do infuzji (podanie dożylne)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FX18 [51].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na guzy z aktywującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) takimi jak delecje w eksonie 19, substytucja L858R i mutacje insercyjne eksonu 20. Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi EGFR i przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (MET, ang. *mesenchymal–epithelial transition*). Amiwantamab zakłóca funkcje sygnalizacyjne EGFR i MET poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji EGFR i MET, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu. Obecność EGFR 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. *natural killer*) czy makrofagi, odpowiednio, poprzez zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) i mechanizmy trogocytozy [51].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Rybrevant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,7 i osmolalności około 310 mOsm/kg [51].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Rybrevant jest wskazany:

- w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (non-small cell lung cancer, NSCLC) z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R.
- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z delecjami w eksonie 19 genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (ang. tyrosine kinase inhibitor, TKI).
- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR.
- w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny [51].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie produktem leczniczym Rybrevant® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. 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 [51].

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rybrevant® należy określić status mutacji EGFR z próbki tkanki guza lub osocza, za pomocą zwalidowanej metody badawczej. Jeśli w próbce osocza nie wykryto mutacji, należy zbadać tkankę guza, o ile jest ona dostępna w wystarczającej ilości i jakości ze względu na możliwość uzyskania fałszywie ujemnych wyników przy użyciu testu osoczkowego. Badanie można wykonać w dowolnym momencie od początkowej diagnozy do rozpoczęcia terapii. Badanie nie musi być powtarzane po ustaleniu statusu mutacji EGFR [51].

Należy stosować premedykację w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją podczas podawania produktu leczniczego Rybrevant®. Schemat dawkowania premedykacji przedstawiono w ChPL [51].

Dawkowanie produktu leczniczego Rybrevant® jest zależne od masy ciała pacjenta na początku leczenia:

- Co 3 tygodnie w przypadku stosowania produktu Rybrevant® w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem. W przypadku stosowania w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem, Rybrevant® należy podawać po karboplatinie i pemetreksedzie w następującej kolejności: pemetreksed, karboplatyna, a następnie Rybrevant®;
- Zalecane dawki produktu leczniczego Rybrevant w monoterapii lub w skojarzeniu z lazertynibem przedstawiono w CHPL [51]. W przypadku podawania w skojarzeniu z lazertynibem zaleca się podawanie produktu Rybrevant w dowolnym momencie po podaniu lazertynibu tego samego dnia.

Informacje na temat zalecanego dawkowania lazertynibu znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego lazertynib.[51].

Tabela 16.
Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Rybrevant® co 3 tygodnie [51]

Masa ciała pacjenta na początku leczenia	Zalecana dawka	Harmonogram	Liczba folek
<80 kg	1400 mg	Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • 1. tydzień: infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • od 2. do 4. tygodnia: infuzja w dniu 1.	4
	1750 mg	Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia	5
≥80 kg	1750 mg	Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • 1. tydzień: infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • od 2. do 4. tygodnia: infuzja w dniu 1.	5
	2100 mg	Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia	6

Tabela 17.
Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Rybrevant co 2 tygodnie [51]

Masa ciała pacjenta na początku leczenia	Zalecana dawka	Harmonogram	Liczba folek
<80 kg	1050 mg	Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • 1. tydzień: infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • od 2. do 4. tygodnia: infuzja w dniu 1.	3
		Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia	
≥80 kg	1400 mg	Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • 1. tydzień: infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • od 2. do 4. tygodnia: infuzja w dniu 1.	4
		Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia	

Dawkowanie należy przerwać, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤1. lub wyjściowego. Jeżeli przerwa wynosi ≤7 dni, należy wznowić dawkowanie dotychczasową dawką. Jeżeli przerwa wynosi >7 dni, zaleca się ponowne rozpoczęcie dawkowania ze zmniejszoną dawką. Szczegółowe modyfikacje dawkowania przedstawiono w ChPL [51].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [51].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Rybrevant® do najczęściej występujących AE należą wysypka, w przypadku stosowania amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem jednym z najczęstszych AE była neutropenia, amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem – najczęściej zgłaszano wysypkę, z kolei przy stosowaniu amiwantamabu w monoterapii często zgłaszano reakcje

związane z infuzją, a także toksyczne działanie na paznokcie. Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18) [51].

Tabela 18.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych amiwantamabem [51]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem	
neutropenia, trombocytopenia, zmniejszony apetyt, hipoalbuminemia*, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nudności, zaparcia, zapalenie jamy ustnej*, wymioty, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypka*, toksyczne działanie na paznokcie*, sucha skóra*, świąd, zmęczenie*, obrzęk*, gorączka, reakcja związana z infuzją	zawroty głowy*, inne zaburzenia oka*, zaburzenia widzenia*, choroba śródmiąższowa płuc*, ból brzucha*, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, bóle mięśniowe
amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem	
hipoalbuminemia*, zmniejszony apetyt, hipokalcemia, hipokaliemia, parestezje*, zawroty głowy*, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*, inne zaburzenia oka*, zapalenie jamy ustnej*, biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha*, hepatotoksyczność, wysypka*, toksyczne działanie na paznokcie*, sucha skóra*, świąd, skurcze mięśni, ból mięśni, obrzęk*, zmęczenie*, gorączka, reakcja związana z infuzją	hipomagnezemia, zaburzenia widzenia*, zapalenie rogówki, wzrost rzęs*, choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc*, hemoroidy, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pokrzywka
amiwantamab w monoterapii	
hipoalbuminemia*, zmniejszony apetyt, hipokalcemia, zawroty głowy*, biegunka, zapalenie jamy ustnej*, nudności, zaparcia, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, wysypka*, toksyczne działanie na paznokcie*, sucha skóra*, świąd, bóle mięśniowe, obrzęk*, zmęczenie*, gorączka, reakcja związana z infuzją	hipokaliemia, hipomagnezemia, zaburzenia widzenia*, wzrost rzęs*, inne zaburzenia oka*, choroba śródmiąższowa płuc*, ból brzucha*, guzki krwawnicze odbytu

*Terminy zbiorcze

STATUS REJESTRACYJNY

Amiwantamab (produkt leczniczy Rybrewant®, podmiot odpowiedzialny Janssen-Cilag International NV) otrzymał w dniu 9 grudnia 2021 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [51].

STATUS REFUNDACYJNY

Amiwantamab (produkt leczniczy Rybrewant®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 19.
Preparaty amiwantamabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy

Produkt leczniczy	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Rybrewant	Janssen Sciences Ireland UC	Janssen Biologics B.V.

8.1.2. Amiwantamab w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FX18 [51].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na guzy z aktywującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) takimi jak delecje w eksonie 19, substytucja L858R i mutacje insercyjne eksonu 20. Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi EGFR i przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (MET, ang. *mesenchymal–epithelial transition*). Amiwantamab zakłóca funkcje sygnalizacyjne EGFR i MET poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji EGFR i MET, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu. Obecność EGFR 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. *natural killer*) czy makrofagi, odpowiednio, poprzez zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) i mechanizmy trogocytozy [51].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań. Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego [51].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Rybrevant jest wskazany:

- w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (non-small cell lung cancer, NSCLC) z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R;
- w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny [51].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie produktem leczniczym Rybrevant® w postaci podskórnej powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [51].

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rybrent® w postaci podskórnej należy określić status mutacji EGFR z próbki tkanki guza lub osocza, za pomocą zwalidowanej metody badawczej. Jeśli w próbce osocza nie wykryto mutacji, należy zbadać tkankę guza, o ile jest ona dostępna w wystarczającej ilości i jakości ze względu na możliwość uzyskania fałszywie ujemnych wyników przy użyciu testu osoczowego. Badanie można wykonać w dowolnym momencie od początkowej diagnozy do rozpoczęcia terapii. Badanie nie musi być powtarzane po ustaleniu statusu mutacji EGFR [51].

Należy stosować premedykację w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją podczas podawania produktu leczniczego Rybrent® w postaci podskórnej [51].

Tabela 20.
Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Rybrent® w postaci podskórnej [51]

Masa ciała pacjenta na początku leczenia	Zalecana dawka	Harmonogram
<80 kg	1600 mg	- Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. - Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia.
≥80 kg	2240 mg	- Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. - Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia.

W przypadku podawania w skojarzeniu z lazertynibem zaleca się podawanie produktu Rybrent w postaci podskórnej w dowolnym momencie po podaniu lazertynibu tego samego dnia [51].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [51].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Rybrent® w postaci podskórnej do najczęściej występujących AE, w przypadku stosowania amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem należała wysypka, z kolei przy stosowaniu amiwantamabu w monoterapii często zgłaszano reakcje związane z infuzją, a także toksyczne działanie na paznokcie. Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [51].

Tabela 21.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych amiwantamabem [51]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem	
hipalbuminemia*, zmniejszony apetyt, hipokalcemia, hipokaliemia, parestezje*, zawroty głowy*, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*, inne zaburzenia oka*, zapalenie jamy ustnej*, biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha*, hepatotoksyczność, wysypka*, toksyczne działanie na paznokcie*, sucha skóra*, świąd, skurcze mięśni, ból mięśni, obrzęk*, zmęczenie*, gorączka, reakcja związana z infuzją	hipomagnezemia, zaburzenia widzenia*, zapalenie rogówki, wzrost rzęs*, choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc*, hemoroidy, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pokrzywka

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
amiwantamab w monoterapii	
hipoalbuminemia*, zmniejszony apetyt, hipokalcemia, zawroty głowy*, biegunka, zapalenie jamy ustnej*, nudności, zaparcia, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, wysypka*, toksyczne działanie na paznokcie*, sucha skóra*, świąd, bóle mięśniowe, obrzęk*, zmęczenie*, gorączka, reakcja związana z infuzją	hipokaliemia, hipomagnezemia, zaburzenia widzenia*, wzrost rzęs*, inne zaburzenia oka*, choroba śródmiąższowa płuc*, ból brzucha*, guzki krwawnicze odbytu

*Terminy zbiorcze

STATUS REJESTRACYJNY

Amiwantamab (produkt leczniczy Rybrewant®, podmiot odpowiedzialny Janssen-Cilag International NV) otrzymał w dniu 9 grudnia 2021 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [51].

STATUS REFUNDACYJNY

Amiwantamab (produkt leczniczy Rybrewant®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 22.
Preparaty amiwantamabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy

Produkt leczniczy	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Rybrewant	Janssen Sciences Ireland UC	Janssen Biologics B.V.

8.2. Lazertynib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej. kod ATC: L01EB09 [86].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Lazertynib jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (TKI). Selektynie hamuje zarówno pierwotne aktywujące mutacje EGFR (delecje eksonu 19 i mutacje substytucyjne eksonu 21 L858R), jak i mutację oporności EGFR T790M, jednocześnie wykazując mniejszą aktywność wobec EGFR typu dzikiego [86].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana [86].

Lazcluze 80 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna tabletka o długości 14 mm, z wytłoczonym napisem „LZ” z jednej strony i „80” z drugiej strony [86].

Lazcluze 240 mg tabletki powlekane

Czerwono-fioletowa, owalna tabletka o długości 20 mm z wytłoczonym napisem „LZ” z jednej strony i „240” z drugiej strony [86].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem jest wskazany w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. non-small cell lung cancer, NSCLC) z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R [86].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA [86]

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Lazcluze wynosi 240 mg raz na dobę w skojarzeniu z amiwantamabem.

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Lazcluze w dowolnym momencie przed podaniem amiwantamabu, jeśli jest on podawany tego samego dnia. Zalecane dawkowanie amiwantamabu

znajduje się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego amiwantamabu.

Żylnie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) podczas jednoczesnego stosowania z amiwantamabem
Na początku leczenia należy profilaktycznie podawać leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. venous thromboembolic, VTE) u pacjentów otrzymujących produkt Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego antykoagulantu o bezpośrednim działaniu (ang. direct acting oral anticoagulant, DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (ang. low molecular weight heparin, LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

Reakcje dotyczące skóry i paznokci

Pacjentów należy poinstruować, aby ograniczyli ekspozycję na słońce w trakcie i przez 2 miesiące po zakończeniu terapii skojarzonej produktem leczniczym Lazcluze, a na suche miejsca zaleca się

stosowanie kremu nawilżającego bez alkoholu. Więcej informacji na temat profilaktyki reakcji skórnych i dotyczących paznokci znajduje się w punkcie 4.4.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanej toksyczności.

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [86].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 23.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych amiwantamabem i lazertynibem [86]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem	
Hipoalbuminemia*, zmniejszony apetyt, hipokalcemia, hipokaliemia, zawroty głowy, parestezje, inne zaburzenia oka, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, biegunka, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, hepatotoksyczność, wysypka, toksyczność dotycząca paznokci, sucha skóra, świąd, skurcze mięśni, ból mięśni, obrzęk*, zmęczenie, gorączka, reakcja związana z infuzją*	hipomagnezemia, zaburzenia widzenia, zapalenie rogówki, wzrost rzęs, choroba śródmiąższowa płuc*/nieinfekcyjne zapalenie płuc, hemoroidy, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pokrzywka

*dot. tylko amiwantamabu

STATUS REJESTRACYJNY

Lazertynib (produkt leczniczy Lazcluze®, podmiot odpowiedzialny Janssen-Cilag International NV) otrzymał w dniu 20 stycznia 2025 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [86].

STATUS REFUNDACYJNY

Lazertynib (produkt leczniczy Lazcluze®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 24.

Preparaty lazertynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [86]

Produkt leczniczy	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Lazcluze	Janssen-Cilag International NV	Janssen-Cilag International NV

8.3. Karboplatyna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02 [87–90].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA, wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skraccającemu nić DNA” [87–90].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt Carbomedac: przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 ml zawiera 10 mg karboplatyny: 1 fiolka z 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml lub 100 ml koncentratu [87].

Produkt Carboplatin Accord: przezroczysty, bezbarwny do lekko jasnożółtego roztwór, wolny od cząstek stałych – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 ml zawiera 10 mg karboplatyny: 1 fiolka z 5 ml, 15 ml, 45 ml lub 60 ml koncentratu [88].

Produkt Carboplatin Pfizer: przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór do wstrzykiwań; 1 ml zawiera 10 mg karboplatyny: 1 fiolka z 5 ml, 15 ml lub 45 ml roztworu [89].

Produkt Carboplatin-Ebewe: przezroczysty, bezbarwny bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 ml zawiera 10 mg karboplatyny: 1 fiolka z 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml lub 100 ml koncentratu [90].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Karboplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu;
- drobnokomórkowego raka płuca [87–90].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi [87–90].

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m^2 pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofili nie wyniesie co najmniej $2\,000$ komórek/ mm^3 , a liczba płytek krwi co najmniej $100\,000$ komórek/ mm^3 . U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2–4 wg skali ECOG-Zubroda lub poniżej 80 wg skali Karnofsky’ego) zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25% [87–90].

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatyną [87–90].

Do przygotowania lub podawania karboplatyny nie należy używać igieł oraz zestawów do wlewów dożylnych zawierających części z aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z karboplatyną. Aluminium reaguje z karboplatyną powodując strącanie osadu i (lub) utratę mocy produktu [87–90].

Należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących niebezpiecznych substancji podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny. Produkt może być przygotowany do podania jedynie przez przeszkolony personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę ochronną i strój ochronny [87–90].

Karboplatynę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml , można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do krótkotrwałego wlewu dożylnego o końcowych stężeniach tak niskich jak $0,5 \text{ mg/ml}$ [87–90].

Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego [87–90].

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi [87–90].

PRZECIWWSKAZANIA

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz inne związki zawierające platynę,

- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.),
- pacjentów z ciężką mielosupresją / zahamowaniem czynności szpiku,
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u pacjentów z krwawiącymi guzami,
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentów z zaburzeniami słuchu [87–90].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny (Tabela 25) [87–90].

Tabela 25.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych karboplatiną [87–90]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 27 października 1999 roku [90].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer oraz Carboplatin-Ebewe) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 26.
Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

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

8.4. Cisplatyna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny (kod ATC: L01XA01) [91, 92].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzyłańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA [91, 92].

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzna fazowo dla cyklu komórkowego [91, 92].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt Cisplatin-Ebewe: przejrzysty, bezbarwny roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 1 ml zawiera 1 mg cisplatyny: 1 fiołka z 10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu [91].

Produkt Cisplatinum Accord: przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór, w fiołce z oranżowego szkła (typu I), zasadniczo wolny od cząstek stałych – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Cisplatinum Accord 1 mg/ml zawiera 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 1 mg cisplatyny: 1 fiołka z 10 ml, 25ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu [92].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Cisplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (leczenie paliatywne),
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca,
- w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią w leczeniu raka szyjki macicy [91, 92].

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej [91, 92].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik CTH skojarzonej [91, 92].

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni,
- 15 do 20 mg/m²/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni [91, 92].

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni [91, 92].

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć [91, 92].

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin [91, 92].

Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne, aby utrzymać właściwą diurezę podczas podawania cisplatyny i po jego zakończeniu. W tym celu należy podać we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:

- chlorek sodu 0,9%;
- mieszanina chlorku sodu 0,9% i roztworu glukozy 5% (1:1) [91, 92].

Nawodnienie przed rozpoczęciem podawania cisplatyny:

- wlew dożylny 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr [91, 92].

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny:

- wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin [91, 92].

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Diurezę wymuszoną można osiągnąć podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu [91, 92].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- istniejące zaburzenie czynności nerek,
- zaburzenia słuchu,
- laktacja,
- jednoczesne stosowanie szczepienia przeciw żółtej febrze,
- jednoczesne przyjmowanie fenytoiny (stosowanej profilaktycznie) [91, 92].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny (Tabela 27).

Tabela 27.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych cisplatyną

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe 0,5 mg/ml otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 11 sierpnia 1994 roku [91].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na 1 kwietnia 2025, cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin-Ebewe oraz Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.11 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 28.
Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

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

8.5. Pemetreksed

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Cytostatyki / leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego (kod ATC: L 01 BA 04) [93–96].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek [93–96].

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych [93–96].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek lub zbrylony proszek o barwie od białej, białawej do jasnożółtej lub zielonożółtej [93–96].

Każda fiolka zawiera 100, 500 lub 1000 mg pemetreksedu w postaci pemetreksedu disodowego siedmiowodnego. Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu [93–96].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej [93–96].

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [93–96].

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny [93–96].

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [93–96].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [93–96].

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny [93–96].

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21 dniowego cyklu leczenia [93–96].

Premedykacja

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę [93–96].

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B12 (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzykiwania witaminy B12 można wykonywać w dniu podawania pemetreksedu [93–96].

Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥ 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\,000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 3 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT nie większe niż 5-krotne wartości uznane za prawidłowe [93–96].

Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach poniżej (Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31), które odnoszą się zarówno do stosowania pemetreksedu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną [93–96].

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥ 3 . stopnia inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie pemetreksedu aż do powrotu ocenianych

parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi przedstawionymi poniżej (Tabela 30) [93–96].

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę pemetreksedu i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi przedstawionymi poniżej (Tabela 31). W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać [93–96].

Leczenie pemetreksedem należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4. [93–96].

Tabela 29.
Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi [93–96]

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

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

Tabela 30.
Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi, bez objawów toksyczności neurologicznej^a [93–96]

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

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

Tabela 31.
Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna [93–96]

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

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

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią,
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce [93–96].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii (Tabela 32) oraz w skojarzeniu z cisplatyną (Tabela 33) [93–96].

Tabela 32.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [93–96]

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

Tabela 33.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w terapii skojarzonej z cisplatyną niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [93–96]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Pemetrexed Fresenius Kabi otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 22 lipca 2016 roku [95].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025, pemetreksed (produkt leczniczy Pemetreksed SUN, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Fresenius Kabi oraz Pemetrexed Sandoz) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.49 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 34.

Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

Produkt leczniczy	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Alimta	Lilly France S.A.S.	Eli Lilly Nederland B.V.
Armisarte	Actavis Italy S.p.A. S.C. Sindan-Pharma S.R.L. Pliva Croatia Ltd.	Actavis Group PTC ehf.

Produkt leczniczy	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Ciambra	Oncotec Pharma Produktion GmbH	Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Pemetrexed Accord	Accord Healthcare Limited Wessling Hungary Kőnyezetvedelmi	Accord Healthcare S.L.U.
Pemetreksed Adamed	Synthon Hispania S.L. Synthon B.V. Synthon s.r.o. Adamed Sp. z o.o.	Adamed Pharma S.A.
Pemetrexed Alvogen	Synthon Hispania S.L. Synthon s.r.o.	Alvogen IPCo S.a.r.l.
Pemetrexed Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pemetrexed Hospira	Hospira UK Limited	Pfizer Europe MA EEIG
Pemetrexed Krka	Krka, d.d., Novo mesto	Krka, d.d., Novo mesto
Pemetrexed Lilly	Lilly France	Eli Lilly Nederland B.V.
Pemetrexed medac	Synthon Hispania S.L. Synthon s.r.o. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Pemetrexed Pfizer	Hospira UK Limited Pfizer Service Company BVBA	Pfizer Europe MA EEIG
Pemetrexed Sandoz	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Lek Pharmaceuticals d.d.	Sandoz GmbH
Pemetreksed SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Pemetrexed Zentiva	Synthon Hispania S.L. Synthon B.V. Synthon, s.r.o.	Zentiva, k.s.

8.6. Winorelbina

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, alkaloidy roślinne i inne produkty pochodzenia naturalnego, alkaloidy barwnika, alkaloidy Vinca i ich pochodne (kod ATC: L01CA04) [97–102].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Winorelbina jest lekiem cytostatycznym z rodziny alkaloidów barwinka różowego. Na poziomie molekularnym działa na dynamiczną równowagę tubuliny w aparacie mikrotubularnym komórki. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się głównie z mikrotubulami mitotycznymi. Wpływ na mikrotubule aksonalne zaznacza się tylko przy dużych stężeniach. Winorelbina hamuje podziały mitotyczne w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub podczas następnej mitozy [97–102].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty roztwór, bezbarwny lub bladożółty. Każda fiołka o objętości 1 ml zawiera 10 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny. Każda fiołka o objętości 5 ml zawiera 50 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny [98–100].

Kapsułka miękka (20 mg kapsułka miękka: jasnobrązowa z nadrukiem N20 zawiera 20 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny, 30 mg kapsułka miękka: różowa z nadrukiem N30 zawiera 30 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny, 80 mg kapsułka miękka: bladożółta zawiera 80 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny) [97, 101, 102].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Winorelbina jest wskazana w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (w III lub IV stopniu zaawansowania),
- w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w IV stopniu zaawansowania), gdy chemioterapia oparta na schematach zawierających antracykliny lub taksany okazała się nieskuteczna lub nie może być zastosowana [97–102].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Lek podawany w formie infuzji dożylniej: W monoterapii zwykle podaje się dawkę 25–30 mg/m² pc., raz na tydzień. W chemioterapii wielolekowej schemat leczenia zależy od protokołu chemioterapii. Produkt leczniczy może być stosowany w zwykłej dawce (25–30 mg/m² pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co 3 tyg. w 1. i 5. dniu lub w 1. i 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii [97–102].

Lek podawany w formie kapsułek doustnych: W monoterapii trzy pierwsze podania zwykle w dawce 60 mg/m² powtarzane co tydzień; w kolejnych podaniach zalecane jest zwiększenie dawek do 80 mg/m² na tydzień, poza przypadkami, kiedy po pierwszych trzech podaniach liczba neutrofilów raz osiągnęła wartość poniżej 500/mm³ lub więcej niż raz 500–1000/mm³. W terapii łączonej dawka 80 mg/m² formy doustnej odpowiada 30 mg/m² formy dożylniej, zaś 60 mg/m² formy doustnej odpowiada 25 mg/m² formy dożylniej. Przeliczenie to należy przyjąć jako podstawę do tworzenia mieszanych sposobów dawkowania obejmujących formę doustną jak i dożylną zwiększających komfort pacjenta [97–102].

PRZECIWWSKAZANIA

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

- choroby mające wpływ na absorpcję leku,
- chirurgiczna resekcja żołądka lub jelita cienkiego,
- liczba płytek krwi $<100\ 000/\text{mm}^3$,
- ciężka niewydolność wątroby, niezwiązana z procesem nowotworowym,
- konieczność długoterminowej terapii tlenowej,
- rzadko występująca dziedziczna nietolerancja fruktozy,
- ciąża i laktacja,
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji,
- jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej febrze [97–102].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny (Tabela 35) [97–102].

Tabela 35.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny [97–102]

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

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Navelbine (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 23 września 1994 roku [98].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025, winorelbina (produkt leczniczy Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord oraz Vinorelbine Zentiva (Vinorelbine Alvogen)) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.63 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 36.
Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

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

8.7. Paklitaksel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, taksany (kod ATC: L01CD01) [103–105].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Ponadto paklitaksel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy [103–105].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór przezroczysty, bezbarwny lub o nieznacznie żółtym zabarwieniu, bez widocznych stałych cząstek [103–105].

Fiolka o pojemności 5, 16,7, 25, 50 lub 100 ml. Każdy ml koncentratu zawiera 6 mg paklitakselu [103–105].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Rak jajnika

W chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii [103–105].

W chemioterapii drugiego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami w przypadkach, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne [103–105].

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym, paklitaksel jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem. Należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego jako alternatywę do przedłużonego podawania leczenia skojarzonego antracykliną i cyklofosfamidem [103–105].

Paklitaksel jest wskazany do stosowania jako leczenie wstępne raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentek, u których można zastosować leczenie antracyklinami, jak w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie [103–105].

Paklitaksel jest wskazany w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u pacjentek, które nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia [103–105].

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii [103–105].

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Paklitaksel wskazany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposiego (MK) w przebiegu AIDS, u których uprzednie leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne [103–105].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Paklitaksel powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych. Przed podaniem paklitakselu, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H2 [103–105].

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² pc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, a następnie dawka 80 mg/m² pc. cisplatyny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia [103–105].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i karmienie piersią,
- liczba neutrofili $<1,5 \times 10^9/l$ przed leczeniem,
- liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,5 \times 10^9/l$ w momencie rozpoczęcia terapii ($<1 \times 10^9/l$ u pacjentów z mięsakiem Kaposiego),
- u pacjentów z mięsakiem Kaposiego, jeśli jednocześnie występują u nich poważne i niepoddające się leczeniu zakażenia [103–105].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu (Tabela 38) [103–105].

Tabela 37.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych paklitaksem [103–105]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Paclitaxel Ebewe otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 stycznia 2007 roku [104].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025, paklitaksel (produkt leczniczy Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe oraz Paclitaxelum Accord) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.47 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 38.
Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

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

8.8.Docetaksel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany (kod ATC: L01CD02) [106, 107].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy [106, 107].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt Docetaxel Accord: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty roztwór o barwie jasnożółtej do brązowożółtej. Dostępny w fiolce po 1, 4 lub 8 ml koncentratu. Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu [106].

Produkt Docetaxel Ebewe: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, pH 3,0–4,5, niezawierający stałych cząstek. Dostępny w fiolce po 2, 8 lub 16 ml koncentratu. Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg docetakselu [107].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Rak piersi

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

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych [106, 107].

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi [106, 107].

Docetaksel w skojarzeniu z dokсорubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu [106, 107].

Docetaksel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy [106, 107].

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów [106, 107].

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny [106, 107].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii [106, 107].

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu [106, 107].

Rak gruczołu krokowego

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami [106, 107].

Docetaksel w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami [106, 107].

Gruzołakorak żołądka

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5 fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów [106, 107].

Rak głowy i szyi

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5 fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [106, 107].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [106, 107].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

U pacjentów z NDRP, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30–60 min. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii [106, 107].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjenci z liczbą neutrofili <1500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku,
- pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,
- obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem [106, 107].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu NDRP (Tabela 39) [106, 107].

Tabela 39.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu NDRP [106, 107]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Docetaxel Ebewe otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 12 kwietnia 2010 roku [107].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025, docetaksel (produkt leczniczy Docetaxel Accord oraz Docetaxel Ebewe) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.19 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 40.

Preparaty docetakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

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

8.9. Gemcytabina

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny (kod ATC: L01BC05) [108, 109].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia) [108, 109].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt Gemcitabinum Accord: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie od około 6,0 do 7,5 i osmolarności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu. Każdy ml koncentratu zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg gemcytabiny [108, 109].

Produkt Gemsol: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 2,0–2,8 i osmolarności 270–280 mOsmol/kg. Każdy ml koncentratu zawiera 40 mg gemcytabiny w postaci gemcytabiny chlorowodoru [108, 109].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [108, 109].

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [108, 109].

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub

z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii [108, 109].

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu [108, 109].

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadjuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania [108, 109].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu [108, 109].

Terapia skojarzona: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie [108, 109].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią [108, 109].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny (Tabela 41) [108, 109].

Tabela 41.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych gemcytabiną [108, 109]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, duszność (zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca, bez konieczności leczenia), wymioty, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej,	gorączka neutropeniczna, zakażenia, brak łaknienia, ból głowy, bezsenność, senność, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie, zwiększenie stężenia bilirubiny, świąd,

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem, łysienie, krwimocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia (zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem), obrzęki i/(lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia)	potliwość, ból pleców, ból mięśni, gorączka, osłabienie, dreszcze

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Gemsol otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 3 czerwca 2011 roku [109].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025, gemcytabina (produkt leczniczy Gemcitabinum Accord oraz Gemsol) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.28 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 42.
Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

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

8.10. Etopozyd

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny (kod ATC: L01CB01) [110, 111].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się, w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników [110, 111].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, klarowny, bezbarwny do jasnożółtego roztwór bez widocznych cząstek [110, 111].

Dostępny w fiolce po 5, 10, 12,5, 20, 25 oraz 50 ml koncentratu. 1 ml koncentratu zawiera 20 mg etopozydu [110, 111].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych [110, 111].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca u dorosłych [110, 111].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych [110, 111].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych [110, 111].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych [110, 111].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciężkiej choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych [110, 111].

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych [110, 111].

Etopozyd jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych [110, 111].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Podawanie leku i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [110, 111].

Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki etopozydu to 50 do 100 mg/m² pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tyg. w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25% [110, 111].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne przyjęcie szczepionki przeciwko żółtej febrze lub innych żywych szczepionek u pacjentów z obniżoną odpornością,
- laktacja [110, 111].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem etopozydu (Tabela 43) [110, 111].

Tabela 43.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych etopozydem [110, 111]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Etoposid Ebewe otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 3 lipca 1998 roku [110].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025, etopozyd (produkt leczniczy Etoposid Ebewe oraz Etopozyd Accord) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.24 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 44.
Preparaty etopozydu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

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

8.11. Ozymertynib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej; kod ATC: L01EB04 [47].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI [47].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

- 40 mg: beżowe tabletki, o średnicy 9 mm, okrągłe, dwuwypukłe, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „40” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.
- 80 mg: beżowe tabletki, o wymiarach 7,25 x 14,5 mm, owalne, dwuwypukłe, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „80” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie [47].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Tagrisso w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IB-IIIA z potwierdzoną mutacją delecji w eksonie 19. lub substytucji w eksonie 21. (L858R) w genie kodującym EGFR;
- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR;
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR [47].

Produkt leczniczy Tagrisso jest wskazany w skojarzeniu z:

- pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, z potwierdzoną mutacją delecji w eksonie 19. lub substytucji w eksonie 21. (L858R) w genie kodującym EGFR [47].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu Tagrisso, należy potwierdzić lub wykluczyć obecność mutacji w genie EGFR (w przypadku rozważania leczenia uzupełniającego obecność mutacji w genie EGFR należy potwierdzić w materiale z guza, natomiast w przypadku rozważania leczenia pacjentów z NDRP w miejscowym lub uogólnionym stadium zaawansowania mutację w EGFR należy potwierdzić w materiale z guza lub próbkach osocza) z użyciem walidowanej metody testowej [47].

Monoterapia: zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę [47].

Leczenie skojarzone: zalecana dawka produktu leczniczego Tagrisso wynosi 80 mg ozymertynibu przyjmowana raz na dobę w leczeniu skojarzonym z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny [47].

Szczegółowe informacje na temat dawkowania produktu leczniczego Tagrisso dostępne są w ChPL [47].

Modyfikacja dawki

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku. W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę (Tabela 45). Gdy produkt leczniczy Tagrisso jest stosowany w leczeniu skojarzonym, należy w razie konieczności modyfikować dawkę każdego z pozostałych leków stanowiących schemat leczenia. Cisplatynę i (lub) karboplatynę należy stosować przez maksymalnie 4 cykle [47].

Tabela 45.
Modyfikacja dawki ozymertynibu w związku z działaniami niepożądanymi [47]

Narząd docelowy	Działanie niepożądane ^a	Dostosowanie dawki
Płuca ^b	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc	Zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso
Serce ^b	Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso do czasu, gdy odstęp QTc będzie wynosić mniej niż 481 ms lub do powrotu do wartości wyjściowej, jeżeli wartość wyjściowa wynosi 481 ms lub więcej, a następnie wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce (40 mg)
	Wydłużenie odstępu QTc z objawami ciężkich zaburzeń rytmu serca	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso
Skóra ^b	Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso
Krew i układ chłonny ^b	Niedokrwistość aplastyczna	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso
Inne	Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tagrisso na okres do 3 tygodni
	Jeżeli nasilenie działania niepożądanego stopnia 3. lub wyższego ulegnie zmniejszeniu do stopnia 0-2. po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego Tagrisso na okres do 3 tygodni	Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso może zostać wznowione w tej samej dawce (80 mg) lub w zmniejszonej dawce (40 mg)
	Działanie niepożądane stopnia 3. lub wyższego, którego nasilenie nie ulega zmniejszeniu do stopnia 0-2. po wstrzymaniu stosowania leku Tagrisso na okres do 3 tygodni	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso

a) Stopień nasilenia klinicznych działań niepożądanych określany na podstawie Wspólnych kryteriów terminologicznych National Cancer Institute [National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)], wersja 5.0.

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tagrisso nie należy stosować ziela dziurawca [47].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych ozymertynibem [47]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Ozymertynib w monoterapii	
biegunka, zapalenie jamy ustnej ^a , wysypka ^b , zanokcica ^c , suchość skóry ^d , świąd ^e , zmniejszenie liczby leukocytów ^h , zmniejszenie liczby limfocytów ^h , zmniejszenie liczby płytek krwi ^h , zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych ^h	leukopenia, limfopenia, trombocytopenia, neutropenia, zmniejszenie łaknienia, krwawienie z nosa, śródmiąższowa choroba płuc, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka, hiperpigmentacja skóry ^f , zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca ^{hi} , wydłużenie odstępu qtc ⁱ , zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^h
Ozymertynib w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	
leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, biegunka, zapalenie jamy ustnej ^a , wysypka ^b , zanokcica ^c , suchość skóry ^d , zmniejszenie liczby leukocytów ^h , zmniejszenie liczby limfocytów ^h , zmniejszenie liczby płytek krwi ^h , zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych ^h , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^h	limfopenia, zmniejszenie łaknienia, niewydolność serca, krwawienie z nosa, śródmiąższowa choroba płuc, świąd ^e , łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka, hiperpigmentacja skóry ^f , rumień wielopostaciowy ^g , zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca ^{hi} , wydłużenie odstępu qtc ⁱ , zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

a) Obejmuje: owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej.

b) Obejmuje: trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wykwity polekowe, rumień, zapalenie mieszków włosowych, krosty, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę ze świądem, wysypkę pęcherzową, nadżerkę skórą.

c) Obejmuje: zaburzenia łożyska paznokci, zakażenie łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, dystrofię paznokci, zakażenie paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, bruzdy paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, bolesność paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, rozmiękanie paznokci, zanokcicę.

d) Obejmuje: suchą skórę, wyprysk skóry, pęknięcia skóry, skórę pergaminową, suchość skóry.

e) Obejmuje: świąd powiek, świąd.

f) W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki dermatozy z hiperpigmentacją (erythema dyschromicum perstans).

g) U sześciu z 1813 pacjentów uczestniczących w badaniach ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (grupa otrzymująca monoterapię) i AURA zgłoszono występowanie rumienia wielopostaciowego. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu także otrzymano zgłoszenia rumienia wielopostaciowego, w tym 7 zgłoszeń w ramach rejestracyjnego nadzoru nad stosowaniem leku (N=3578).

h) Odpowiada występowaniu odchylen od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

i) Odpowiada zmniejszeniom większym lub równym 10 punktom procentowym i spadkowi do wartości poniżej 50%.

j) Odpowiada częstości występowania u pacjentów wydłużenia odstępu QTcF >500 msec.

STATUS REJESTRACYJNY

Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®, podmiot odpowiedzialny AstraZeneca AB) otrzymał w dniu 2 lutego 2016 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [47].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025, ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso) jest dostępny w ramach PrL B.6 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 47.

Preparaty ozymertynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

Produkt leczniczy	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Tagrisso	AstraZeneca AB	AstraZeneca AB

8.12. Afatynib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EB03 [112].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Afatynib jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB [112].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki) [112].

Produkt leczniczy Giotrif, w postaci tabletek powlekanych:

- 20 mg, biała do żółtawej, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T20” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie;
- 30 mg, ciemnoniebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T30” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie;
- 40 mg, jasnoniebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o ściętych brzegach, z wytłoczonym kodem „T40” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie;
- 50 mg, ciemnoniebieska, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym kodem „T50” po jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim po drugiej stronie [112].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Giotrif w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR;
- dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związku platyny [112].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego GIOTRIF powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [112].

Status mutacji EGFR powinien być potwierdzony przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Giotrif [112].

Zalecana dawka to 40 mg raz na dobę, na czczo. Nie należy spożywać posiłków co najmniej 3 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu tego produktu leczniczego. Leczenie produktem leczniczym Giotrif powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub braku tolerancji przez pacjenta [112].

Zwiększenie dawki: można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę u pacjentów, którzy tolerują dawkę początkową 40 mg/dobę (tzn. brak biegunki, wysypki skórnej, zapalenia jamy ustnej i innych działań niepożądanych stopnia > 1 wg CTCAE) w ciągu pierwszego cyklu leczenia (21 dni w przypadku NDRP z mutacją EGFR i 28 dni w przypadku płaskonabłonkowego NDRP). Nie należy zwiększać dawki u pacjentów, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobową dawką to 50 mg [112].

Dostosowanie dawki do działań niepożądanych: skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia objawowych działań niepożądanych (np. ciężkiej/uporczywej biegunki lub skórnych działań niepożądanych) może być czasowe przerwanie leczenia oraz zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem leczniczym Giotrif. Sposób postępowania przedstawiono w ChPL [112].

W przypadku ostrych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc. W takich przypadkach należy przerwać leczenie do czasu dokonania oceny lekarskiej. Jeżeli rozpoznana zostanie śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Giotrif i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie [112].

Pominięcie dawki: jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego, powinien przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia. Jeżeli jednak następną dawkę należy przyjąć w ciągu 8 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki [112].

Zastosowanie inhibitorów glikoproteiny-P (P-gp): jeśli konieczne jest przyjmowanie inhibitorów P-gp, to powinno się je podać naprzemiennie, tzn. dawkę inhibitora P-gp powinno się przyjąć z zachowaniem możliwie jak największego odstępu czasowego od podania dawki produktu leczniczego Giotrif. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych raz na dobę) od podania produktu leczniczego Giotrif [112].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na afatynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [112].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych afatynibem [112]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zanokcica ^a , zmniejszenie apetytu, krwawienie z nosa, biegunka, zapalenie jamy ustnej ^b , nudności, wymioty, wysypka ^c , wysypka trądzikopodobna ^d , świąd ^e , sucha skóra ^f	zapalenie pęcherza moczowego, odwodnienie, hipokaliemia, zaburzenia odczuwania smaku, zapalenie spojówek, suchość oka, katar, niestrawność, zapalenie czerwieni wargowej, zwiększenie aktywności aspat i alat, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zaburzenia paznokci ^g , skurcze mięśni, zaburzenia czynności nerek/ niewydolność nerek, gorączka, zmniejszenie masy ciała

a) Obejmuje zanokcicę, zakażenie paznokci, zakażenie łożyska paznokcia.

b) Obejmuje zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej, owrzodzenia błony śluzowej.

c) Obejmuje grupę terminów preferowanych związanych z wysypką.

d) Obejmuje trądzik, trądzik krostkowy, wysypkę trądzikopodobną.

e) Obejmuje świąd, świąd uogólniony.

f) Obejmuje suchą skórę, spierzchniętą skórę.

g) Obejmuje zaburzenia paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (onycholiza), toksyczne oddziaływanie na paznokcie, łamliwość paznokci, wrastanie paznokci, wgłębienia w płytce paznokciowej, złuszczenie płytki paznokciowej, przebarwienia paznokci, dystrofię paznokci, pofałdowanie paznokci i szponowatość paznokci.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Giotrif otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 25 września 2013 roku [112].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025, afatynib (produkt leczniczy Giotrif) jest dostępny w ramach PrL B.6 [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 49.

Preparaty afatynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

Produkt leczniczy	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Giotrif	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Boehringer Ingelheim International GmbH

8.13. Erlotinib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EB02 [113–117].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Erlotinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotinib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci [113–117].

Mutacje EGFR mogą prowadzić do istotnej aktywacji antyapoptotycznych oraz proliferacyjnych szlaków sygnałowych. Znacząca skuteczność erlotynibu w blokowaniu przekazywania sygnału poprzez ścieżkę związaną z EGFR w komórkach guzów nowotworowych wykazujących mutację EGFR jest przypisywana ściślemu wiązaniu się erlotynibu z miejscem wiążącym ATP w zmutowanej domenie kinazowej receptora EGFR. W wyniku blokowania przekazywania sygnału zostaje zatrzymana proliferacja komórek oraz indukowana śmierć komórki poprzez wewnętrzną ścieżkę apoptozy. W modelach mysich z wymuszoną ekspresją receptora EGFR wykazującego aktywującą mutację, obserwuje się regresję guza [113–117].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki). Dokładny opis tabletek zamieszczono w odpowiednich ChPL [113–117].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Erlotinib jest wskazany:

- w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR;
- w terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu;
- w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Zastosowanie erlotynibu u pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR jest wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie [113–117].

Przy przepisywaniu produktów leczniczych, których substancją czynną jest erlotinib należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia [113–117].

Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [113–117].

Rak trzustki

Erlotinib w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami [113–117].

Przy przepisywaniu produktów leczniczych, których substancją czynną jest erlotinib należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia [113–117].

Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną [113–117].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie erlotinibem powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [113–117].

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Należy wykonać badanie na obecność mutacji EGFR zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami. Zalecana dawka dobową erlotinibu wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku [113–117].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na erlotinib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [113–117].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych erlotynibem [113–117]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenie ^a , jadalnostręt, zmniejszenie masy ciała, depresja, neuropatia, ból głowy, suche zapalenie rogówki i spojówki, duszność, kaszel, biegunka ^{ab} , nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, dyspepsja, wzdęcia, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym zwiększona aktywność AspAT, AlAT, stężenie bilirubiny we krwi) ^a , wysypka ^a , świąd, zmęczenie, gorączka, dreszcze	zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, krwawienie z nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego ^{abc} , łysienie, suchość skóry, zanokcica, zapalenie mieszków włosowych, trądzik/trądzikopodobne zapalenie skóry, bruzdy na skórze, niewydolność nerek

a) Szczegółowe informacje w zakresie wybranych działań niepożądanych opisano w ChPL [113–117].
b) W tym z przypadkami zgonów.
c) W badaniach klinicznych, niektóre przypadki były związane z jednoczesnym stosowaniem warfaryny, a niektóre z podawaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Erlotinib Zentiva otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 października 2019 roku [115].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 roku, erlotynib (produkt leczniczy Erlotinib Zentiva) jest dostępny w ramach kat. C [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 51.
Preparaty erlotynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

Produkt leczniczy	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Erlotinib Krka	Krka, d.d., Novo mesto	Krka, d.d., Novo mesto
Erlotinib SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Erlotinib Vipham	Vipham S.A.	Vipham S.A.
Erlotinib Zentiva	Zentiva, k.s.	Zentiva, k.s.

8.14. Gefitynib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej; kod ATC: L01EB01 [118–127].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, ang. *epidermal growth factor*) i jego receptor (EGFR [HER1; ErbB1], ang. *epidermal growth factor receptor*) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces tworzenia przerzutów. Gefitynib jest wybiórczym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR i jest skutecznym sposobem leczenia u pacjentów z nowotworem z obecnością mutacji aktywującej domenę

kinazy tyrozynowej EGFR, niezależnie od rzutu leczenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie działania u pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji EGFR w guzie [118–127].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki). Brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o wymiarach około 11,1 mm × 5,6 mm z wytłoczonym napisem „250” na jednej stronie tabletki i drugą stroną gładką [118–127].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Gefitinib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK [118–127].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie gefitinibem powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego [118–127].

Zalecana dawka produktów leczniczych, których substancją czynną jest gefitinib to 250 mg (jedna tabletka) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki, powinna ona zostać przyjęta tak szybko, jak pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej dawki (dwie dawki w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki [118–127].

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Karmienie piersią [118–127].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej ().

Tabela 52.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych gefitinibem [118–127]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
brak łaknienia, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, zwiększona aktywność AspAT, AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, reakcje skórne, wysypka krostkowa, niekiedy swędząca z suchą skórą, w tym również pęknięcia skórne, na podłożu rumienia, osłabienie	zapalenie spojówek, zapalenie powiek, suchość oka, krwawienia, takie jak krwawienie z nosa i krwiomocz, śródmiąższowa choroba płuc, odwodnienie w związku z biegunką, nudnościami, wymiotami lub brakiem łaknienia, suchość w jamie ustnej, zmiany w obrębie paznokci, łysienie, reakcje alergiczne, bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w badaniach laboratoryjnych, białkomocz, zapalenie pęcherza moczowego, gorączka

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Gefitinib Accord otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 11 kwietnia 2019 roku [123].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 roku, gefitinib (produkt leczniczy Gefitinib Accord, Gefitinib Sandoz) jest dostępny w ramach kat. C [61].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 53.
Preparaty gefitinibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64]

Produkt leczniczy	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Gefitinib Mylan	Mylan Pharmaceuticals Ltd	Mylan Pharmaceuticals Ltd
Iressa	AstraZeneca AB	AstraZeneca AB
Gefitinib Krka	Krka, d.d., Novo mesto	Krka, d.d., Novo mesto
Gefitinib Stada	STADA Arzneimittel AG	STADA Arzneimittel AG
Gefitinib Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Gefitinib Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Gefitinib Sandoz	Sandoz GmbH	Sandoz GmbH
Gefitinib Genoptim (Gefitinib Genthon)	Synoptis Pharma Sp. z o.o.	Synoptis Pharma Sp. z o.o.
Gefitinib Synthon	Synthon B.V.	Synthon B.V.
Gefitinib Zentiva (Gefitinib Alvogen)	Zentiva, k.s.	Zentiva, k.s.

Bibliografia

1. KRN. Nowotwory płuca i opłucnej. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa> (18.9.2024).
2. WHO. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 2019. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C34> (18.9.2024).
3. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#316539081> (18.9.2024).
4. KRN. Nowotwory płuca i opłucnej. Typy morfologiczne. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-typy-morfologiczne#page-main-image> (18.9.2024).
5. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, i in. (2022) Wytyczne PTOK. Nowotwory klatki piersiowej. *Oncol Clin Pract* 18(1):1–39.
6. [REDACTED]
7. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M. (2023) ESMO Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline, v1.2 January 2025. *Annals of Oncology* 34(4):339–357.
8. Krawczyk P, Kałakucka K. (2015) Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi genu EGFR z uwzględnieniem częstych i rzadkich mutacji. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(6):504–510.
9. Stencel K, Świniuch D, Ramlau R. (2020) Leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Oncol Clin Pract* 15(6):289–296.
10. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, von der Schulenburg J-MG, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 24(8):1254–1261.
11. Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, Bajcic P, Dusšk L, Zbozinkova Z, Pirker R. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe. *Journal of Thoracic Oncology* 10(9):1370–1374.
12. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C, Bernhardt C, Losem C, Stenzinger A, Heukamp LC, Büttner R, Marschner N, Jänicke M, Fleitz A, Spring L, i in. (2021) Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 152:174–184.
13. Ferreira D, Miranda J, Martins-Lopes P, Adega F, Chaves R. (2021) Future Perspectives in Detecting EGFR and ALK Gene Alterations in Liquid Biopsies of Patients with NSCLC. *Int J Mol Sci* 22(8):3815.
14. IARC. The Global Cancer Observatory. Globocan 2022. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/today/en> (20.9.2024).
15. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clinicians* 74(3):229–263.
16. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (31.1.2025).
17. Manxhuka B, Hofmarcher T. (2024) Cancer Dashboard for Poland – Lung cancer. IHE - The Swedish Institute for Health Economics Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-09/ihe_-_lung_cancer_dashboard_poland.pdf (20.9.2024).
18. AOTMiT. (2025) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/014/AWA/14_OT.423.1.7.2025_Tagrisso_AWA_BIP_R_EOPTR.pdf (4.4.2025).
19. Wojciechowska U, Didkowska J, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P, Jawołowska A. (2024) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-02/Nowotwory_2022.pdf (4.4.2025).
20. Didkowska J, Barańska K, Miklewska MJ, Wojciechowska U. (2024) Cancer incidence and mortality in Poland in 2023. *Nowotwory. Journal of Oncology* 74(2):75–93.
21. Jassem J, Wysocki W, Mejza F. (2024) Medycyna Praktyczna. Interna. Rak płuca. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> (20.9.2024).

22. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etxeberria J, Chokunonga E, Manraj SS, Kamate B, Omonisi A, Bray F. (2023) Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *The Lancet Oncology* 24(11):1206–1218.
23. KRN. (2019) Nowotwór płuc. Arkusz informacyjny. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/sites/default/files/P%C5%82uco.pdf> (20.9.2024).
24. NIH National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> (20.9.2024).
25. Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. (2014) Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(4):199–211.
26. Kowalski DM, Zaborowska-Szmit M, Bryl M, Byszek A, Dziedzic DA, Jaśkiewicz P, Langfort R, Krzakowski M, Orłowski T, Ramlau R, Szmit S. (2024) The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study). *Int J Mol Sci* 25(21):11354.
27. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (red). *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK Hoboken, NJ 2016.
28. Medycyna Praktyczna - Interna. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Dostęp: https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 (30.9.2024).
29. American Cancer Society. (2024) Lung Cancer Survival Rates. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (7.10.2024).
30. Shimamura SS, Shukuya T, Asao T, Hayakawa D, Kurokawa K, Xu S, Miura K, Mitsuishi Y, Tajima K, Shibayama R, Shimada N, Takahashi F, Takahashi K. (2022) Survival past five years with advanced, EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small cell lung cancer—is there a “tail plateau” in the survival curve of these patients? *BMC Cancer* 22(1):323.
31. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, i in. (2020) Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382(1):41–50.
32. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, i in. (2018) Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 378(2):113–125.
33. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. (2019) Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 121(9):725–737.
34. Pérol M, Chouaid C, Bjerrum A, Bosquet L, Cabrieto J, Luccarini I, Perualila N, Edwards. Prognostic Factors and Outcomes of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer While on Osimertinib Treatment: A Retrospective Database Study. *European Lung Cancer Congress*; 2024.
35. Sabari J, Pisano S, Gemmler K, Mueller J, Bernabé Caro R, Girard N, Goto K, Leigh N, Ohe Y, Kim TM, Lee S-H, Demirdjian L, Harvey R, Rudolph S, Mahadevia P, i in. (2022) EP08.02-173 Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With EGFR-mutant Advanced NSCLC in the Frontline and Post-Osimertinib Settings. *Journal of Thoracic Oncology* 17(9):S488–S489.
36. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, Bauml JM, Ou S-HI, Gadgeel SM, Trigo JM, Backenroth D, Li T, Londhe A, Mahadevia P, Girard N. (2021) Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer* 162:154–161.
37. Komendarek-Kowalska M. (2018) Jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Ból i depresja – nasilenie objawów w zależności od płci. *Medycyna Paliatywna* 10(1):30–36.
38. Pękała M, Kozaka J. (2016) Quality of life of lung cancer patients. *psy* 20(2):90–97.
39. Getie A, Ayalneh M, Bimerew M. (2025) Global prevalence and determinant factors of pain, depression, and anxiety among cancer patients: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Psychiatry* 25(1):156.
40. Słomska E, Niemczyk-Szechowska P, Ryś P, Niewada M, Wrona W. (2021) Rak płuca - 2021. Leczenie farmakologiczne. Dostęp: <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf> (10.4.2025).
41. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (8.10.2024).
42. KRN. Nowotwory płuca i opłucnej. Leczenie. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-leczenie#page-main-image> (7.10.2024).
43. Immune Checkpoint Inhibitor. Dostęp: <https://encyclopedia.pub/entry/2469> (7.10.2024).
44. Lee J, Piotrowska Z, Soo R, Cho BC, Lim SM. (2022) Combatting acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutant lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 14:17588359221144099.

45. Corvaja C, Passaro A, Attili I, Aliaga PT, Spitaleri G, Signore ED, de Marinis F. (2024) Advancements in fourth-generation EGFR TKIs in EGFR-mutant NSCLC: Bridging biological insights and therapeutic development. *Cancer Treatment Reviews* 130:102824.
46. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. (2019) Wytyczne PTOK. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. *Oncol Clin Pract* 15(1):21–53.
47. EMA. ChPL Tagrisso (ozymertynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_pl.pdf (16.9.2024).
48. PubChem. (2024) National Center for Biotechnology Information. „PubChem Compound Summary for , Amivantamab”. Dostęp: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amivantamab> (7.10.2024).
49. PubChem. (2024) National Center for Biotechnology Information. „PubChem Compound Summary for CID 121269225, Lazertinib”. Dostęp: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lazertinib> (7.10.2024).
50. FDA. (2021) FDA Approves First Targeted Therapy for Subset of Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-subset-non-small-cell-lung-cancer> (10.4.2025).
51. EMA. ChPL Rybrevent (amiwantamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rybrevent-epar-product-information_pl.pdf (21.4.2025).
52. Lee S-H, Cho BC, Hayashi H, Filip E, Spira AI, Girard N, Kim YJ, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Lee KH, Xiong H, i in. (2024) OA02.05 Lazertinib vs Osimertinib in 1L EGFR-Mutant Advanced NSCLC: A Randomized, Double-Blind, Exploratory Analysis from MARIPOSA. *Journal of Thoracic Oncology* 19(10):S12.
53. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45(2):228–247.
54. Płużański A. (2014) Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.
55. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (7.10.2024).
56. EuroQol Research Foundation. (2021) EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Dostęp: <https://euroqol.org/publications/user-guides> (7.10.2024).
57. Polański J, Chudiak A, Rosińczuk J. (2016) Kwestionariusze stosowane w ocenie wybranych objawów raka płuca. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 10(3):89–97.
58. NCCN. Non-Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Version 3.2025. Dostęp: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450> (31.1.2025).
59. NICE. (2024) NICE guideline [NG122] Lung cancer: diagnosis and management. Systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> (25.9.2024).
60. Owen DH, Ismaila N, Freeman-Daily J, Roof L, Singh N, Velazquez AI, Leighl NB. (2024) Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.1. *JCO* 42(20):e44–e59.
61. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/7d79f089-83ed-4b88-9294-320c99ab13dc> (20.3.2025).
62. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Dostęp: <https://archiwum.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (3.10.2024).
63. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu”. Dostęp: <https://archiwum.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (3.10.2024).
64. URPL. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 grudnia 2023 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/115/> (3.10.2024).
65. AOTMiT. (2022) Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rybrevent (amiwantamab). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/075/REK/RP_nr_115_2022_Rybrevent_BIP_REOPTR.pdf (26.9.2024).
66. NICE. Amivantamab with carboplatin and pemetrexed for untreated EGFR exon 20 insertion mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID5110] In development. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11023> (26.9.2024).

67. SMC. SMC2758 amivantamab (Rybrevent) in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) Exon20 insertion mutations. Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/amivantamab-rybrevent-full-smc2758/> (23.4.2025).
68. HAS. (2024) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rybrevent (amivantamab) w skojarzeniu z P-CTH, w kolejnej linii leczenia pacjentów z NDRP, z mutacjami cEGFR. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/rybrevent_dc_avis_ct-ap346.pdf (26.9.2024).
69. IQWiG. (2024) Benefit assessment procedure for the active ingredient amivantamab (new indication: non-small cell lung cancer, EGFR exon 20 insertion mutation, first line, combination with carboplatin and pemetrexet) § 35a SGB V. Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1102/> (26.9.2024).
70. CADTH. (2024) CADTH Reimbursement review Rybrevent in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of adult patients with locally advanced (not amenable to curative therapy) or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal-growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/amivantamab-0> (26.9.2024).
71. NICE. Amivantamab with lazertinib for untreated EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer ID6256 In development. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11279> (26.9.2024).
72. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (2.10.2024).
73. Zhou C, Tang K-J, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, Kitazono S, Thiagarajan M, Goldman JW, Sabari JK, Sanborn RE, Mansfield AS, Hung J-Y, Boyer M, Popat S, i in. (2023) Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med* 389(22):2039–2051.
74. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee S-H, Melosky B, Shih J-Y, Wang J, Azuma K, Juan-Vidal O, Cobo M, Felip E, Girard N, Cortot AB, Califano R, Cappuzzo F, i in. (2024) Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Annals of Oncology* 35(1):77–90.
75. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. (2019) Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer* 135:196–204.
76. Hess LM, DeLozier AM, Natanegara F, Wang X, Soldatenkova V, Brnabic A, Able SL, Brown J. (2018) First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *J. Thorac. Dis* 10(12):6677–6694.
77. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. (2012) Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 7(5):e37229.
78. Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang J, Chih-Hsin Yang J, Zhang P, Zhang X, Wang X, Orlando M, Wu Y. (2016) Meta-Analysis of First-Line Pemetrexed Plus Platinum Treatment in Compared to Other Platinum-Based Doublet Regimens in Elderly East Asian Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* 17(5):e103–e112.
79. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. (2015) A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 70(4):359–367.
80. Xiao H-Q, Tian R-H, Zhang Z-H, Du K-Q, Ni Y-M. (2016) Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *OTT*1471.
81. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee J-S, Lee S-H, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Besse B, Lee K-H, i in. (2024) Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR - Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 391(16):1486–1498.
82. Centrum HTA. (2018) Analiza kliniczna. Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/053/AW/53_aw_ot.4331.7.2019_tagrisso_i_linia_analiza_kliniczna.pdf (13.2.2025).
83. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC-H, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim D-W, Laurie SA, i in. (2017) Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 28(2):270–277.
84. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf (3.12.2024).
85. AOTMiT. (2022) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevent (amivantamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów 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. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/075/AWA/75_AWA_OT.4231.37.2022_Rybrent_16.1.2022_REOPTR.pdf (4.4.2025).
86. EMA. ChPL Lazcluze (lazertynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lazcluze-epar-product-information_pl.pdf (10.4.2025).
 87. ChPL Carbomedac (karboplatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5770/characteristic> (16.9.2024).
 88. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22594/characteristic> (16.9.2024).
 89. ChPL Carboplatin Pfizer (karboplatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9027/characteristic> (16.9.2024).
 90. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9027/characteristic> (16.9.2024).
 91. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19540/characteristic> (16.9.2024).
 92. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23986/characteristic> (16.9.2024).
 93. EMA. ChPL Pemetrexed Accord (pemetreksed). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf (16.9.2024).
 94. EMA. ChPL Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemetrexed-sandoz-epar-product-information_pl.pdf (16.9.2024).
 95. EMA. ChPL Pemetrexed Fresenius Kabi (pemetreksed). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemetrexed-fresenius-kabi-epar-product-information_pl.pdf (16.9.2024).
 96. ChPL Pemetreksed SUN (pemetreksed). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36370/characteristic> (16.9.2024).
 97. ChPL Navelbine (winorelbina) kapsułki. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10882/characteristic> (16.9.2024).
 98. ChPL Navelbine (winorelbina) koncentrat. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/4649/characteristic> (16.9.2024).
 99. ChPL Navirel (winorelbina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/16022/characteristic> (16.9.2024).
 100. ChPL Neocitec (winorelbina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/20059/characteristic> (16.9.2024).
 101. ChPL Vinorelbine Accord (winorelbina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/45107/characteristic> (16.9.2024).
 102. ChPL Vinorelbine Zentiva (Vinorelbine Alvogen) (winorelbina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39665/characteristic> (16.9.2024).
 103. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic> (16.9.2024).
 104. ChPL Paclitaxel-Ebewe (paklitaksel). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17364/characteristic> (16.9.2024).
 105. ChPL Paclitaxelum Accord (paklitaksel). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24022/characteristic> (16.9.2024).
 106. EMA. ChPL Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf (16.9.2024).
 107. ChPL Docetaxel-Ebewe (docetaksel). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22605/characteristic> (16.9.2024).
 108. ChPL Gemcitabinum Accord (gemcytabina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/27850/characteristic> (16.9.2024).
 109. ChPL Gemsol (gemcytabina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24896/characteristic> (16.9.2024).
 110. ChPL Etoposid Ebewe (etopozyd). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24786/characteristic> (16.9.2024).
 111. ChPL Etopozyd Accord (etopozyd). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32941/characteristic> (16.9.2024).
 112. EMA. ChPL Giotrif (afatynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_pl.pdf (16.9.2024).

113. EMA. ChPL Tarceva (erlotynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_pl.pdf (16.9.2024).
114. ChPL Erlotinib Vipham (erlotynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41430/characteristic> (16.9.2024).
115. ChPL Erlotinib Zentiva (erlotynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41437/characteristic> (16.9.2024).
116. ChPL Erlotinib SUN (erlotynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39305/characteristic> (16.9.2024).
117. ChPL Erlotinib Krka (erlotynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41660/characteristic> (16.9.2024).
118. EMA. ChPL Gefitinib Mylan (gefitynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/gefitinib-mylan-epar-product-information_pl.pdf (16.9.2024).
119. EMA. ChPL Iressa (gefitynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iressa-epar-product-information_pl.pdf (16.9.2024).
120. ChPL Gefitinib Krka (gefitynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39157/characteristic> (16.9.2024).
121. ChPL Gefitinib Stada (gefitynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39143/characteristic> (16.9.2024).
122. ChPL Gefitinib Glenmark (gefitynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39144/characteristic> (16.9.2024).
123. ChPL Gefitinib Accord (gefitynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39475/characteristic> (16.9.2024).
124. ChPL Gefitinib Sandoz (gefitynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39210/characteristic> (16.9.2024).
125. ChPL Gefitinib Genoptim (Gefitinib Genthon) (gefitynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39158/characteristic> (16.9.2024).
126. ChPL Gefitinib Synthron (gefitynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39159/characteristic> (16.9.2024).
127. ChPL Gefitinib Zentiva (Gefitinib Alvogen) (gefitynib). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39145/characteristic> (16.9.2024).

Spis elementów

Tabela 1.	Globalne, europejskie i polskie dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN ICD-10: C33–34) [14].....	10
Tabela 2.	Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w Polsce w 2022 roku i wartości estymowane na 2023 rok [16, 20].....	11
Tabela 3.	Liczba pacjentów u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym C34 (wraz z podkodami) w latach 2019 – 2024 [18].....	12
Tabela 4.	Skala ECOG do oceny stanu sprawności pacjenta onkologicznego [28].....	17
Tabela 5.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych i niemierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1. [54].....	28
Tabela 6.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [54].....	28
Tabela 7.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w zakresie postępowania u pacjentów z rozpoznaniem NDRP.....	30
Tabela 8.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD 10: C34) [61, 64].....	34
Tabela 9.	Rekomendacje agencji HTA w zakresie finansowania amiwantamabu w ocenianych wskazaniach.....	36
Tabela 10.	Liczba pacjentów leczonych w ramach PrL B.6. i B.63. lekami dostępnymi w przypadku potwierdzenia obecności mutacji EGFR lub dla NDRP o niekreślonym podtypie (NOS) w latach 2016–2023 [72, 18].....	37
Tabela 11.		38
Tabela 12.		39
Tabela 13.		39
Tabela 14.	Wyniki porównania skuteczności różnych schematów P-CTH w populacji pacjentów z NDRP raportowane w przeglądach systematycznych.....	41
Tabela 15.	Wyniki porównania afatynibu i gefitynibu w zakresie wpływu na przeżycie całkowite pacjentów (badanie LuxLung-7) [83].....	43
Tabela 16.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Rybrent® co 3 tygodnie [51].....	53
Tabela 17.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Rybrent co 2 tygodnie [51].....	53
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych amiwantamabem [51].....	54
Tabela 19.	Preparaty amiwantamabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy.....	54
Tabela 20.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Rybrent® w postaci podskórnej [51].....	56
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych amiwantamabem [51].....	56
Tabela 22.	Preparaty amiwantamabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy.....	57
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych amiwantamabem i lazertynibem [86].....	59
Tabela 24.	Preparaty lazertynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [86].....	59
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych karboplatiną [87–90].....	62
Tabela 26.	Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	63
Tabela 27.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych cisplatyną.....	65
Tabela 28.	Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	66
Tabela 29.	Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi [93–96].....	69
Tabela 30.	Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi, bez objawów toksyczności neurologicznej ^a [93–96].....	69
Tabela 31.	Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna [93–96].....	69

Tabela 32.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [93–96].....	70
Tabela 33.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w terapii skojarzonej z cisplatyną niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) [93–96].....	70
Tabela 34.	Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	70
Tabela 35.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny [97–102].....	73
Tabela 36.	Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	74
Tabela 37.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych paklitaksellem [103–105].....	76
Tabela 38.	Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	77
Tabela 39.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych docetaksellem w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu NDRP [106, 107].....	80
Tabela 40.	Preparaty docetakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	80
Tabela 41.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych gemcytabiną [108, 109].....	82
Tabela 42.	Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	83
Tabela 43.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych etopozydem [110, 111].....	85
Tabela 44.	Preparaty etopozydu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	86
Tabela 45.	Modyfikacja dawki ozymertynibu w związku z działaniami niepożądanymi [47].....	88
Tabela 46.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych ozymertynibem [47].....	89
Tabela 47.	Preparaty ozymertynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	89
Tabela 48.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych afatynibem [112].....	92
Tabela 49.	Preparaty afatynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	92
Tabela 50.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych erlotynibem [113–117].....	94
Tabela 51.	Preparaty erlotynibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	95
Tabela 52.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych gefitinibem [118–127].....	96
Tabela 53.	Preparaty gefitinibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [64].....	97
Tabela 54.	Klasyfikacja TNM [5, 27].....	107
Tabela 55.	Stopnie zaawansowania raka płuca [5, 27].....	108
Rysunek 1.	Przykłady mutacji w genie EGFR w eksonach 18–21. [13].....	9
Rysunek 2.	Najczęściej rozpoznawane typy morfologiczne raka płuca u mężczyzn i u kobiet w 2020 roku (GLOBOCAN) [22].....	12
Rysunek 3.	Trzy najczęstsze mutacje w eksonach odpowiadających za kodowanie domeny wewnątrzkomórkowej EGFR.....	14
Rysunek 4.	Schemat postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia raka płuca [5].....	15
Rysunek 5.	Schemat obrazujący kolejność rejestracji EGFR-TKI.....	23
Rysunek 6.	Porównanie mechanizmu działania EGFR-TKI I, II i III generacji.....	23
Rysunek 7.	Mechanizm działania amiwantamabu – schemat.....	26
Rysunek 8.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego u chorych z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR [5, 7, 58–60].....	31
Rysunek 9.	Substancje czynne dostępne w ramach PrL B.6. oraz B.63. dla pacjentów z NDRP z mutacjami genu EGFR oraz dla pacjentów z podtypem NOS w latach 2012–2023 [62, 63].....	33
Wykres 1.	Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku.....	11

Wykres 2.	Testy molekularne stosowane u pacjentów z gruczołowym NDRP w Polsce wg pracy POL-MOL	16
Wykres 3.	Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER [29]	18
Wykres 4.	Przeżycie całkowite pacjentów z rozpoznaniem NDRP z obecnymi mutacjami cEGFR oraz EGFRex20 na podstawie danych rzeczywistej praktyki klinicznej	19
Wykres 5.	Koszty absencji chorobowej z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w 2020 roku w Polsce	20
Wykres 6.	Liczba dni absencji chorobowej w latach 2021–2023 spowodowanej nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) wg danych ZUS [41]	20
Wykres 7.	Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych w latach 2021–2023 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) wg danych ZUS [41]	21
Wykres 8.	Liczba orzeczeń w celach rentowych wydanych w latach 2021–2023 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) wg danych ZUS [41]	21

Aneks A. Ocena stopnia zaawansowania choroby

Tabela 54.
Klasyfikacja TNM [5, 27]

Cecha	Opis
T	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy ≤3 cm, otoczony mięszem płucnym lub oplucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy ≤3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤3 cm
T2	Guz o średnicy >3 cm, ale ≤5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: • zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej • naciekanie oplucnej trzewnej • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy >3 cm, ale ≤4 cm
T2b	Guz o średnicy >4 cm, ale ≤5 cm
T3	Guz o średnicy >5 cm, ale ≤7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: • ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) • nerw przeponowy • osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy >7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: • śródpiersie • przepona • serce • wielkie naczynia • tchawica • nerw kręgowy wsteczny • przełyk • kręgi • ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)

Cecha	Opis
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub węzły po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Tabela 55.
Stopnie zaawansowania raka płuca [5, 27]

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