

**Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia  
zaawansowanego niedrobnokomórkowego  
raka płuca**

Analiza problemu decyzyjnego

---



Warszawa

2015



## **Spis treści**

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Niedrobnokomórkowy rak płuca</b> .....	<b>6</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	6
2.2 Patogeneza.....	6
2.3 Obraz kliniczny .....	7
2.4 Diagnostyka.....	8
2.4.1 Ocena stopnia zaawansowania wg skali TNM .....	10
2.5 Epidemiologia.....	12
2.6 Leczenie .....	14
2.6.1 Leczenie niedrobnokomórkowego zaawansowanego raka płuca w programie lekowym .....	17
2.6.2 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu .....	29
2.7 Rekomendacje refundacyjne .....	33
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>34</b>
<b>4 Komparatory</b> .....	<b>39</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	39
4.1 Charakterystyki poszczególnych komparatorów.....	43
4.1.1 Docetaksel.....	43
4.1.2 Pemetreksed .....	44
4.1.3 Erlotynib.....	48
4.1.4 Gefitynib .....	53
<b>5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....	<b>57</b>
<b>6 Aktualny status finansowania ze środków publicznych</b> .....	<b>59</b>
<b>7 Schemat PICO</b> .....	<b>60</b>
<b>8 Aneks 1. Rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i stanowiska Prezesa AOTM dotyczące II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc</b> .....	<b>61</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>67</b>
<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>68</b>

## Skróty i akronimy

ACC/AHA	American College of Cardiology/ American Heart Association
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ALP	fosfataza zasadowa
AOTM/ AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTCAE	wspólne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
DOC	docetaksel
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
EKG	elektrokardiogram
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i> )
GGN	górną granicą normy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i> )
NHS	National Health Service
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PET	pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. <i>positron emission tomography</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ag. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ).
RTG	badanie radiologiczne
TK	tomografia komputerowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## **1 Cel analizy**

Celem niniejszego dokumentu jest przedstawienie wyników analizy problemu decyzyjnego dla zastosowania nintedanibu w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W szczególności niniejszy dokument zawiera uzasadnienie schematu PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe) dla raportu oceny technologii medycznej.

## 2 Niedrobnokomórkowy rak płuca

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Pierwotne nowotwory płuca można podzielić ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia [29]:

- Raki niedrobnokomórkowe – stanowią 85% wszystkich pierwotnych nowotworów płuc:
  - Płaskonabłonkowy (łac. *carcinoma planoepitheliale*) - lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach. Jest bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy. Występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Powstaje w wyniku płaskonabłonkowej metaplastji nabłonka gruczołowego wyściełającego oskrzela. Rozwój naciekającego raka poprzedza dysplazja nabłonka oskrzela, a następnie rak śródnapłonkowy (*carcinoma in situ*). Nowotwór ten rozwija się stosunkowo wolno.
  - Gruczołowy (łac. *adenocarcinoma*) - najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuc. Uważa się, że atypowa hiperplazja pęcherzykowa i gruczolakorak *in situ* stanowią zmiany poprzedzające gruczolakoraka. Ten rodzaj nowotworu jest w mniejszym stopniu związany z narażeniem na dym tytoniowy i stosunkowo często występuje u kobiet.
  - Wielkokomórkowy (łac. *carcinoma macrocellulare*) - najrzadszy z niedrobnokomórkowych pierwotnych nowotworów płuca. Zbudowany z dużych komórek, czasem z cechami zróżnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.
- Rak drobnokomórkowy – ma cechy biologiczne i kliniczne różniące go od pozostałych raków płuca. Charakteryzuje się szybkim wzrostem i wczesnym rozsia-aniem do węzłów chłonnych i odległych narządów. Guz pierwotny najczęściej lokalizuje się w przywnękowych częściach płuc. Jest silnie związany z paleniem tytoniu.

### 2.2 Patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raku płuca jest narażenie na substancje zawarte w dymie tytoniowym [29]. Szacuje się, że palenie papierosów jest przyczyną ok. 90% wszystkich zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe zmniejszanie się ryzyka zachorowania na nowotwór płuc, jednak nigdy nie wraca do poziomu u osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór płuca dotyczy także tzw. biernych palaczy. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną

~ 1/3 zachorowań na raka płuca u osób niepalących, mieszkających z palaczami tytoniu i ~1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki mające znaczenie w etiologii raka płuca:

- predyspozycje genetyczne
- narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące i niektóre substancje czynne.

Część z ww. czynników może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rozwój i progresja raka płuca związane są zaburzeniami molekularnymi, zwłaszcza z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych. Szczególnie często dochodzi do zwiększenia aktywności protoonkogenów (K-ras i MYC) i zmniejszenia aktywności genów supresorowych (P53, RB i CDKN2) [29]. Typowa jest także utrata heterozygotyczności chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q, 11q i 17q.

## 2.3 Obraz kliniczny

We wczesnej fazie rak płuca przebiega bezobjawowo. W trakcie rozwoju nowotworu pojawiające się objawy podmiotowe (odczuwane przez samego chorego) można podzielić na trzy główne grupy [29]:

- **objawy związane z miejscowym rozrostem guza:**
  - kaszel – najczęstszy objaw, występuje u >50% chorych. U palaczy często obserwuje się zmianę charakteru kaszlu
  - duszność (30-40%)
  - ból w klatce piersiowej (25-35%)
  - krwioplucie (15-30%)
  - nawracające zapalenia płuc – pierwszy objaw u 15-20% chorych
  - objawy szerzenia się raka na sąsiednie narządy klatki piersiowej:
    - zespół żyły głównej górnej – przy masywnym zajęciu śródpiersia
    - ból opłucnowy – przy zajęciu płucnej
    - miejscowy ból klatki piersiowej – przy nacieczeniu ściany klatki piersiowej
    - ból barku i zespół Hornera – guz w szczycie płuca
    - zaburzenia rytmu serca – przy nacieczeniu serca i osierdzia
    - chrypka – w wyniku porażenia nerwu krtaniowego
- **objawy wynikające z pojawienia się odległych przerzutów:**
  - ból kości, rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe – przerzuty w kościach;
  - ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne, zmiany zachowań i osobowości – przerzuty w OUN;

- ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, w stadium schyłkowym żółtaczką – przerzuty w wątrobie;
- **zespoły paranowotworowe** – związane są z czynnością wydzielniczą komórek nowotworowych:
  - endokrynologiczne: zespół Cushinga, hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny, zespół rakowiaka
  - nerwowo-mięśniowe: neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienia kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, zapalenie wielomięśniowe
  - skórne: rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa
  - kostne: osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate
  - naczyniowe: wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia
  - hematologiczne: niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe

Nasilenie objawów przedmiotowych (stwierdzanych przez lekarza) zależy od zaawansowania choroby. Wymienia się wśród nich cechy nacieku, niedodmy lub płynu w jamie opłucnej. O znacznym zaawansowaniu choroby świadczy powiększenie regionalnych (nadobojczykowych) węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony OUN, neuropatie obwodowe lub bolesność uciskowa kości [29]. Stosunkowo częstym objawem są także palce pałeczkowate [29].

## 2.4 Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania oraz określenie stopnia zaawansowania raka płuca.

W przypadku podejrzenia raka płuca punktem wyjścia jest wywiad w kierunku objawów oraz dokładna ocena narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów oraz narażenia zawodowego. (por. rozdz. 2.3). W badaniu przedmiotowym osoby z podejrzeniem raka płuca należy szczególnie uwzględnić [34]:

- objawy związane ze zwężeniem lub obturacją oskrzela (osłabienie szmeru pęcherzykowego, zlokalizowane świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy lub tchawiczy);
- powiększenie węzłów chłonnych (zwłaszcza węzłów nadobojczykowych);
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej;
- objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);



- objawy zespołu żyły głównej górnej, takie jak: obrzęk twarzy, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych;
- powiększenie wątroby;
- bolesność uciskową w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- objawy paranowotworowe;
- objawy ze strony układu nerwowego;
- ocenę masy ciała.

Następnym etapem diagnostyki są badania obrazowe klatki piersiowej. W większości przypadków zmiany chorobowe można wykryć wykonując RTG klatki piersiowej. Badanie to pozwala wstępnie ocenić zasięg zmiany chorobowej i zaplanować dalsze postępowanie diagnostyczne. Zdarza się jednak, że prawidłowy wynik badania RTG nie wyklucza nowotworu, może być on bowiem zlokalizowany w okolicach o ograniczonej dostępności (szczyt płuca lub śródpiersie), dlatego też u wszystkich osób z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej, dodatkowo obejmujące jamę brzuszną do poziomu nadnerczy [34]. W ramach wstępnej diagnostyki konieczne jest wykonanie morfologii krwi z rozmazem i ocena układu krzepnięcia, oraz przeprowadzenie badań biochemicznych (stężenie w surowicy kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny, transaminaz, fosfatazy zasadowej, LDH i glukozy) i badania ogólnego moczu [34].

Podstawą rozpoznania raka płuca jest badanie histopatologiczne lub cytologiczne. Materiałem do badania cytologicznego może być wymaz z oskrzela, popłuczyny oskrzelowe i aspiraty uzyskane drogą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub przez ścianę oskrzela [34]. Podstawowe badania obejmują [29]:

- biopsję cienkoigłową przez ścianę klatki piersiowej lub przez ścianę oskrzela – szczególnie przydatna w odniesieniu do guzów zlokalizowanych w obwodowych częściach płuc;
- bronchofiberoskopię – umożliwia ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego zmian wewnątrz oskrzelowych oraz pobranie materiału histologicznego do badania. Pobiera się także popłuczyny z drzewa oskrzelowego, co czasem pozwala ustalić rozpoznanie w przypadku zmian niewidocznych w badaniu radiologicznym;
- cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli.

Niezwykle ważna jest rola badania cytologicznego/histopatologicznego, ponieważ uzyskanie odpowiedniego pod względem ilościowym i jakościowym materiału pozwala określić typ i podtyp nowotworu oraz wykonać badania molekularne, co ma szczególne znaczenie w momencie wyboru systemowego leczenia u chorych niekwalifikujących się do resekcji miąższu płucnego [34].

Jeżeli uzyskanie materiału do badania patomorfologicznego za pomocą wymienionych metod jest niemożliwe, zastosowanie znajdują metody alternatywne, do których zaliczają się [34]:

- biopsja węzłów chłonnych śródpiersia w czasie ultrasonografii wewnątrzskrzelowej lub wewnątrzprzełykowej
- cytologiczne badanie płwociny - znajduje zastosowanie tylko u chorych, u których nie można wykonać bronchofiberoskopii lub biopsji przez ścianę klatki piersiowej. Czułość badania płwociny jest ograniczona, zwłaszcza w guzach położonych obwodowo
- badanie cytologiczne wysięku opłucnowego i/lub biopsja opłucnej;
- biopsja zmienionych obwodowych węzłów chłonnych;
- mediastinoskopia;
- mediastinotomia;
- bronchofiberoskopia fluorescencyjna z biopsją;
- biopsja ogniska przerzutowego;
- torakoskopia lub po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości torakotomia

#### 2.4.1 Ocena stopnia zaawansowania wg skali TNM

Przed rozpoczęciem leczenia należy u każdego chorego określić szczegółowo zasięg nowotworu, u chorych leczonych chirurgicznie również w oparciu o wyniki badania histopatologicznego usuniętych tkanek, co pozwala zoptymalizować i monitorować leczenie. W odniesieniu do złośliwych nowotworów płuca stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego TNM, gdzie T (tumor – guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur, N (nodus – węzeł) stan regionalnych węzłów chłonnych, M (metastasis – przerzut) obecność lub brak przerzutów odległych.

U chorych na raka niedrobnokomórkowego stosuje się klasyfikację cTNM, gdzie c oznacza „kliniczne” (ang. *clinical*) zaawansowanie nowotworu, tj. zaawansowanie ustalone przedoperacyjnie, w odróżnieniu od zasięgu „patologicznego” oznaczanego literą p – pTNM), który ustala się na podstawie badania mikroskopowego tkanek usuniętych podczas doszczętnego zabiegu operacyjnego.

Klasyfikację TNM stosowaną w raku płuca przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca [62, 29].

Cecha	Charakterystyka
Cecha T	
TX	obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii
T0	brak cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny <i>in situ</i>
T1	guz o największym wymiarze $\leq 3$ cm otoczony mięszem płuc lub opłucną trzewną, w bronchoskopii nie nacieka oskrzeli głównych

T1a	guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T1b	guz o największym wymiarze > 2–3 cm
T2	guz w największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 7 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej,</li> <li>• naciekanie opłucnej płuca,</li> <li>• towarzysząca niedodma lub obturacyjne zapalenie płuca niezajmujące całego płuca</li> </ul>
T2a	guz o największym wymiarze > 3–5 cm
T2b	guz o największym wymiarze > 5–7 cm
T3	guz > 7 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową,</li> <li>• guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia,</li> <li>• guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca,</li> <li>• guz z guzami satelitarnymi w obrębie tego samego płata</li> </ul>
T4	guz każdej wielkości: <ul style="list-style-type: none"> <li>• naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, przełyk, kręgi,</li> <li>• zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne</li> </ul>
<b>Cecha N</b>	
Nx	brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza pierwotnego lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub do węzłów pod ostrogą główną
N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej niż guz,</li> <li>• przerzuty do węzłów nadobojczykowych</li> </ul>
<b>Cecha M</b>	
Mx	ocena obecności przerzutów odległych jest niemożliwa
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	przerzuty odległe
M1a	zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu
M1b	obecność przerzutów do odległych narządów

Poszczególne zestawienia cech T, N i M grupuje się w stopnie zaawansowania, por. Tab. 2.

Tab. 2. Stopnie zaawansowania raka płuca [29, 79, 80].

Stopień	Cecha		
	T	N	M
Rak ukryty	Tx	N0	M0
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień IA	T1a,b	N0	M0
Stopień IB	T2a	N0	M0
Stopień IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
Stopień IIB	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
Stopień IIIA	T3	N0	M0
	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T4	N1, N2	M0
Stopień IIIB	T4	N0, N1	M0
	Każde T	N2	M0
Stopień IV	Każde T	N3	M0
	Każde T	Każde N	M1

## 2.5 Epidemiologia

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Polska należy do krajów o wysokich współczynnikach zachorowalności oraz umieralności. W ostatnich latach obserwuje się stopniowy spadek zachorowalności u mężczyzn, natomiast rośnie liczba kobiet z nowotworem płuca. Zapadalność na raka płuca zestawiono w oparciu o wyniki z raportu Globocan za rok 2012, publikację Ferlay i wsp. oraz na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [9, 10, 33]. Z danych wynika, że zapadalność na raka płuca w Europie wynosi od 45,1 do 68,3 /100 000 mężczyzn i od 14,4 do 21,6/100 000 kobiet. W Polsce zapadalność wg Krajowego Rejestru Nowotworów szacuje się na 17,8/100 000 w populacji kobiet i 51,2/100 000 w populacji mężczyzn, por. Tab. 3. Według danych z Globocan za rok 2012 i wg danych z Krajowego Rejestru Nowotworów liczba nowych przypadków raka płuca w Polsce wynosiła odpowiednio 26 230 i 21 837, por. Tab. 4. Chorobowość 5-letnia w Polsce wyniosła 117,1/100 000 mężczyzn i wśród kobiet: 50,1/100 000, por. Tab. 5. Według danych Globocan za rok 2012 liczba chorych na raka płuca w Polsce wynosiła 26 807, por. Tab. 6.

Tab. 3. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuca.

Populacja	Rok	Zapadalność	Referencje
Świat			
Świat	2012	23,1/100 000	GLOBOCAN 2012 [9]
Europa, mężczyźni			
Europa	2012	68,3/100 000	Ferlay 2013 [10]
WHO Europa	2012	46,9/100 000	GLOBOCAN 2012 [9]
UE	2012	45,1/100 000	GLOBOCAN 2012 [9]
Europa, kobiety			
Europa	2012	21,6/100 000	Ferlay 2013 [10]
WHO Europa	2012	14,4/100 000	GLOBOCAN 2012 [9]
UE	2012	18,2/100 000	GLOBOCAN 2012 [9]
Polska			
Polska, mężczyźni	2012	51,2/100 000	KRN [33], PTOK 2013[34]
Polska, kobiety	2012	17,8/100 000	KRN [33], PTOK 2013[34]

Tab. 4. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych chorych na raka płuca rokrocznie w Polsce.

Populacja	Rok	Liczba nowych chorych rokrocznie	Referencje
Polska	2010	20 871*	KRN [33]
Polska	2012	26 230	GLOBOCAN 2012 [9]
Polska	2012	21 837*	KRN [33]
Polska, mężczyźni	2010	14 794*	Raport AOTM_Gefitynib 2013 [78], KRN [33]
Polska, mężczyźni	2012	17 905	GLOBOCAN 2012 [9]
Polska, mężczyźni	2012	15 177*	KRN [33]

Populacja	Rok	Liczba nowych chorych rokrocznie	Referencje
Polska, kobiety	2010	6 038*	Raport AOTM_Gefitynib 2013, KRN [33]
Polska, kobiety	2012	8 325	GLOBOCAN 2012 [9]
Polska, kobiety	2012	6 660*	KRN [33]

\*dane dotyczą zachorowalności na nowotwory złośliwe płucnej i płuca (ICD-10: C 34).

Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka płuc.

Populacja	Rok	Chorobowość	Referencje
<b>Świat</b>			
Świat	5 letnia*	36,5/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
<b>Europa</b>			
Europa	5 letnia*	70,7/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
EU-27	1 roczna*	18,6/100 000	Steliarova-Foucher 2012 [75]
EU-27	5 letnia*	45,2/100 000	Steliarova-Foucher 2012 [75]
<b>Europa, mężczyźni</b>			
WHO Europa	5 letnia*	96,2/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
EU	5 letnia*	112,3/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
UK	5 letnia*	64,5/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
<b>Europa, kobiety</b>			
WHO Europa	5 letnia*	34,3/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
EU	5 letnia*	48,1/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
UK	5 letnia*	52,5/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
<b>Centralna i Wschodnia Europa</b>			
Centralna i Wschodnia Europa	5 letnia*	57,2/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
Centralna i Wschodnia Europa, mężczyźni	5 letnia*	96,2/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
Centralna i Wschodnia Europa, kobiety	5 letnia*	23,9/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
<b>Polska</b>			
Polska, mężczyźni	5 letnia*	117,1/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
Polska, kobiety	5 letnia*	50,1/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]

\*x-letnia chorobowość: liczba (lub proporcja) osób żyjących w określonym momencie z rozpoznaniem choroby w ciągu ostatnich x lat (np. x=1, 3, 5 lat), szacowana na podstawie odsetka zapadalności i śmiertelności

Tab. 6. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka płuc.

Populacja	Rok	Liczba chorych	Referencje
<b>Świat</b>			
Świat	2012	1,89 mln	GLOBOCAN 2012 [4]
<b>Europa</b>			
Europa	1 roczna*	184 030	Steliarova-Foucher 2012 [75]
EU-27	1 roczna*	138 062	Steliarova-Foucher 2012 [75]
Europa	5 letnia*	442 810	Steliarova-Foucher 2012 [75]
EU-27	5 letnia*	336 143	Steliarova-Foucher 2012 [75]
<b>Centralna i Wschodnia Europa</b>			
Centralna i Wschodnia Europa	5 letnia*	142 611	GLOBOCAN 2012 [4]
Centralna i Wschodnia Europa, mężczyźni	5 letnia*	110 560	GLOBOCAN 2012 [4]

Populacja	Rok	Liczba chorych	Referencje
Centralna i Wschodnia Europa, kobiety	5 letnia*	32 051	GLOBOCAN 2012 [4]
<b>Polska</b>			
Polska, mężczyźni	5 letnia*	18 244	GLOBOCAN 2012 [4]
Polska, kobiety	5 letnia*	8 563	GLOBOCAN 2012 [4]

\*x-letnia chorobowość: liczba (lub proporcja) osób żyjących w określonym momencie z rozpoznaniem choroby w ciągu ostatnich x lat (np. x=1, 3, 5 lat), szacowana na podstawie odsetka zapadalności i śmiertelności [7,11]

Wśród raka płuca rak niedrobnokomórkowy (NDKRP) jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym i stanowi odsetek około 80% zdiagnozowanych nowotworów płuca, por. Tab. 7. Rak o utkaniu gruczołowym stanowi około 40% wszystkich nowotworów płuca, por. Tab. 8. Szacowana liczba chorych na NDRP w Polsce wynosi około 15 000 [56, 48].

Tab. 7. Wartości odsetka chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca.

Odsetek wśród chorych na raka płuca	Rok	Referencje
85%	2008	Rzyman 2008 [62]
80%	2010	Jassem 2010[30]
80%	2011	Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa AOTM [55]
59,70%	2012	National Lung Cancer Audit 2013 [16]
85%	2013	PTOK 2013[34]
80%	2013	Raport AOTM_Gefitynib 2013 [78]
80%	2014	Raport AOTM_Pemetreksed 2014 [49]
85-90%	2014	ESMO 2014 [50]
85%	2014	Jassem 2014 [31]
<b>Średnia/mediana</b>	<b>82,8%/82,5%</b>	

Tab. 8. Wartości odsetka chorych na NDRP o utkaniu gruczolakoraka wśród chorych na nowotwory płuca.

Odsetek wśród chorych na raka płuca	Rok	Populacja	Referencje
39,6%	2010	Anglia	Healthcare Quality Improvement Partnership (HQIP) [17]
40%	2014	Polska	Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa AOTM [55] Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa AOTM[57] Rekomendacja nr 92/2012 Prezesa AOTM [59] Raport AOTM_Gefitynib 2013 [78] Raport AOTM_Pemetreksed 2014 [49]

## 2.6 Leczenie

O wyborze leczenia decyduje stopień zaawansowania choroby, istotne znaczenie ma także wydolność poszczególnych narządów i ogólny stan chorego (por. Tab. 9). W Polsce najczęściej stosowana jest skala zaproponowana przez WHO, por. Tab. 9.

Tab. 9. Skala sprawności wg Zubroda [29].

Cecha	Charakterystyka
0	pełna aktywność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecne objawy choroby, możliwość wykonywania lekkiej pracy (również zawodowej)
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, ale niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż 50% dnia
3	ograniczona samodzielność, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu ponad 50% dnia
4	niesamodzielność, konieczność stałej opieki z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia
5	zgon

### **Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopnie I-III A**

We wczesnych stadiach choroby (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIA), główną metodą leczenia jest resekcja mięszu płucnego [34]. Stopień III zaawansowania nowotworu jest niejednorodną grupą, w której można wyróżnić zarówno guzy kwalifikujące się do leczenia operacyjnego, guzy o ograniczonej resekcyjności, oraz guzy nieresekcyjne (stopień IIIB). Wycięcie obejmuje najczęściej płat płuca (lobektomia) lub rzadziej całe płuco (pneumonektomia) oraz regionalne węzły chłonne. Niestety obecnie w Polsce do leczenia operacyjnego kwalifikuje się ok 15-20% ogółu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, co wynika z dużego zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania [29, 31]. Przed operacją można wdrożyć radioterapię, jednak obecnie stosuje się ją jedynie u chorych z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca (guz Pancoasta) [29]. Jeżeli przeprowadzenie resekcji jest niemożliwe z powodu istotnych przeciwwskazań lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć radykalną konformalną radioterapię.

Pooperacyjna radioterapia w stopniach zaawansowania pI–pIIIA nie wydłuża czasu przeżycia, ale zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych. Uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej nie zaleca się w przypadku doszczętnego wycięcia nowotworu i stwierdzenia w mikroskopowym badaniu pooperacyjnym cechy pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN.

Wskazania do stosowania pooperacyjnej radioterapii obejmują:

- obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym;
- niewiarygodne określenie cechy pN2.

Zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii u chorych w stopniu II i IIIA zwiększa wskaźniki 5-letniego przeżycia w granicach 0-15% [34]. U chorych w stopniu IA uzupełniająca chemioterapia nieznacznie pogarsza rokowanie, natomiast w stopniu IB ma nieokreślone znaczenie [34]. W pooperacyjnej chemioterapii stosuje się 3-4 cykle cisplatyną w skojarzeniu z winorelbina. Jeśli istnieją wskazania także do radioterapii można rozważyć sekwencyjną chemio- i radioterapię.

Przedoperacyjną chemioterapię można zastosować u chorych, u których resekcja nowotworu jest uwarunkowana uzyskaniem jego regresji, najczęściej są to chorzy w stopniu IIIA z tzw. minimalnym zajęciem węzłów chłonnych (N2).

### **Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopnie IIIA i IIIB [34]**

Część chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIA nie kwalifikuje się do pierwotnej resekcji z powodu zaawansowania choroby. Z tego względu powinni oni otrzymać leczenie obowiązujące w stopniu IIIB.

U chorych w stopniu T4N0 lub T4N1 można rozważyć leczenie chirurgiczne, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i metodą z wyboru jest radio- lub chemioterapia.

Równoczesna chemo- i radioterapia jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamienne wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznamienne większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności. Do radiochemioterapii, zwłaszcza jednoczesnej, kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. W ramach równoczesnej radiochemioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnej radiochemioterapii można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem, paklitakselem, gemcytabiną. Gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z radioterapią.

### **Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV [34]**

Leczenie chorych w stopniu IV ma wyłącznie charakter paliatywny i obejmuje chemioterapię, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, radioterapię paliatywną lub leczenie objawowe. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Istotne jest również ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji w genie EGFR komórek nowotworowych. Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego.

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe u chorych z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności, z prawidłową masą ciała, bez poważnych chorób współistniejących, z wydolnym układem krwiotwórczym, w przypadku gdy istnieje możliwość obiektywnej odpowiedzi na leczenie. U pozostałych chorych istnieje możliwość zastosowania leczenia objawowego lub ewentualnie paliatywnej radioterapii. W chemioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Leczenie powinno być ograniczone do 3–4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle.

U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR postępowaniem z wyboru jest obecnie zastosowanie gefitynibu lub erlotynibu zamiast chemioterapii.



Podtrzymujące leczenie należy zakończyć w chwili wystąpienia progresji choroby lub nasilonej toksyczności. U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii leczenia (docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib).

W ramach trzeciej linii leczenia chorych w dobrym stanie sprawności, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR, można rozważyć stosowanie erlotynibu lub gefitynibu.

U chorych z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym lub kościach można rozważyć wdrożenie paliatywnej radioterapii.

### **2.6.1 Leczenie niedrobnokomórkowego zaawansowanego raka płuca w programie lekowym**

Obecnie leczenie niedrobnokomórkowego zaawansowanego raka płuc realizowane jest w ramach dwóch programów lekowych:

- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34.0) [36] – program obejmuje pierwszą linię leczenia.
- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) – program ten obejmuje stosowanie pemetreksedu, gefitynibu i erlotynibu w pierwszej i drugiej linii leczenia [35]. Szczegółową treść programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 10)

Tab. 10. Program lekowy „Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (ICD-10 C 34)” [44].

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>	
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	
<b>1. Kryteria kwalifikacji</b>	
<b>1.1 Pierwsza linia leczenia</b>	
<b>1.1.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed:</b>	
1) rozpoznanie gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;	
2) zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV;	
3) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;	
4) w przypadku pojedynczej zmiany - umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;	
5) wiek powyżej 18 roku życia;	
6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;	
7) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz brak objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania;	
8) nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);	
9) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego:	
a) liczba granulocytów większa lub równa 1500/mm <sup>3</sup> ,	
b) liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm <sup>3</sup> ;	
10) prawidłowa czynność nerek:	
a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,	
b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min;	
11) prawidłowa czynność wątroby:	
a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,	
b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;	
12) brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego);	
13) brak przeciwwskazań do stosowania cisplatyny (lek stosowany w skojarzeniu z pemetreksedem);	
14) brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12.	
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	
<b>1.1.2 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:</b>	

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS);
  - 2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (a.g. epidermal growth factor receptor, EGFR);
  - 3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
  - 4) istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST);
  - 5) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
  - 6) wiek powyżej 18 roku życia;
  - 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów WHO lub ECOG;
  - 8) wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
  - 9) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
  - 10) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
  - 11) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:
    - a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
    - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
  - 12) wykluczenie przeciwwskazań do stosowania gefitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
  - 13) wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;
  - 14) wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;
  - 15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
  - 16) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych.
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

#### **1.1.3 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib:**

- 1) rozpoznanie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego;
- 2) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;
- 4) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;

- 5) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;
  - 6) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR w komórkach raka;
  - 7) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1;
  - 8) wiek powyżej 18 roku życia;
  - 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
  - 10) nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia;
  - 11) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
  - 12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
  - 13) prawidłowa czynność nerek
    - a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
    - b) klirens kreatyniny większy lub równy 45ml/min;
  - 14) prawidłowa czynność wątroby:
    - a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
    - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
  - 15) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
  - 16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## **1.2 Druga linia leczenia**

### **1.2.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed:**

- 1) rozpoznanie gruczolakoraka, wielkomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- 2) zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV;
- 3) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;
- 4) w przypadku pojedynczej zmiany - umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;
- 5) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz nieobecność objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania;
- 6) wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia - wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny);
- 7) potwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej chemioterapii (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co najmniej 3 miesiące);
- 8) progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia;

- 9) nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia;
  - 10) wiek powyżej 18 roku życia;
  - 11) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
  - 12) nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
  - 13) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego:
    - a) liczba granulocytów większa lub równa 1500/ mm<sup>3</sup>,
    - b) liczba trombocytów większa lub równa 100 000/ mm<sup>3</sup>;
  - 14) prawidłowa czynność nerek:
    - a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
    - b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min;
  - 15) prawidłowa czynność wątroby:
    - a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
    - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
  - 16) brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego);
  - 17) brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu oraz - kwasu foliowego i witaminy B12.
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

#### **1.2.2 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib:**

- 1) rozpoznanie gruczolaka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego;
- 2) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 3) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;
- 4) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;
- 5) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR w komórkach raka;
- 6) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według RECIST 1.1;
- 4) wiek powyżej 18 roku życia;
- 5) nieobecność istotnych klinicznie chorób współistniejących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia;
- 6) progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia;
- 7) wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia);
- 8) okres od zakończenia wcześniejszej chemioterapii co najmniej 3-4 tygodnie;
- 9) nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia;
- 10) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chi-

chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;

11) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego

13) prawidłowa czynność nerek:

a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,

b) klirens kreatyniny większy lub równy 45ml/min;

14) prawidłowa czynność wątroby:

a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,

b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;

15) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;

16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

### **1.2.3. Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:**

1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS);

2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (a.g. epidermal growth factor receptor, EGFR);

3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);

4) istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST);

5) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;

6) wiek powyżej 18 roku życia;

7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów WHO lub ECOG;

8) wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);

9) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

10) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);

11) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:

a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,

b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu zwią-

zanego z przerzutami w wątrobie;

12) wykluczenie przeciwwskazań do stosowania gefitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;

13) wykluczenie uprzedniego stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR;

14) wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;

15) potwierdzenie progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia);

16) stosowanie wcześniej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia) – wymagany okres od zakończenia chemioterapii przynajmniej 4 tygodnie;

17) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

18) wykluczenie obecności istotnych klinicznie niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia;

19) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:

1) z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1 i 2.2 oraz

2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

### 2.1 Pemetreksed

2.1.1 Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej albo drugiej linii leczenia:

1) 4 cykle - w sytuacjach innych niż opisane w pkt 2;

2) 6 cykli - w przypadku stwierdzenia:

a) odpowiedzi całkowitej lub

b) odpowiedzi częściowej, lub

c) odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi całkowitej po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia.

2.1.2 Stosowanie pemetreksedu może być krótsze w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

2.1.3 W czasie leczenia konieczne jest trzykrotne wykonanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;

2) w połowie leczenia - po drugim cyklu;

3) po zakończeniu leczenia - po czwartym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

2.1.4 W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie i kontynuacji chemioterapii do 6 cykli należy wykonać dodatkowe badania obrazowe po szóstym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

2.1.5 Badania obrazowe obejmują ocenę:

1) zmiany pierwotnej;

- a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub
  - b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 2) zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.
- 2.1.6 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.
- 2.1.7 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).
- 2.1.8 Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi i badań biochemicznych, a przed kolejnymi cyklami leczenia należy powtarzać badanie morfologii krwi.

## 2.2 Gefitynib, erlotynib

- 2.2.1 Stosowanie gefitynibu i erlotynibu w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.
- 2.2.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):
- 1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
  - 2) w czasie leczenia - co 2 cykle leczenia - ważność badania - 14 dni;
- 2.2.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:
- 1) zmiany pierwotnej:
    - a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub
    - b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
  - 2) obecnych zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.
- Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.
- 2.2.4 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.
- 2.2.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

## 3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) progresja choroby oceniona według kryteriów skali RECIST 1.1:
  - a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub
  - b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany
    - potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);
- 4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3 lub 4 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria Wznowienie leczenia jest uwarunkowane



- ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC stopień I lub II);
- 5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- 6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (2, 3, 4 w przypadku stosowania erlotynibu i gefitynibu) według kryteriów WHO lub ECOG;
- 7) przerwa w przyjmowaniu erlotynibu lub gefitynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia.
- 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 9) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.

#### SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE

##### 1. Pemetreksed

- 1.1 Zalecana dawka wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.
- 1.2 Podanie leku obejmuje 10-minutowy wlew dożylny w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.
- 1.3 W dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu oraz w dniu zastosowania leku i w dniu następnym należy stosować lek z grupy kortykosteroidów w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę.
- 1.4 W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci otrzymujący pemetreksed powinni również otrzymywać suplementację witaminową:
- 1) kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek:
- a) codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu w dawce od 350 do 1000 mikrogramów doustnie,
  - b) w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu - co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1000 mikrogramów doustnie;
- 2) witamina B12:
- a) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo,
  - b) co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni - 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu.
- 1.5 Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia obejmuje wyłącznie schemat z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/ m<sup>2</sup>, w 2-godzinnym wlewie, 30 minut po zakończeniu podawania pemetreksedu, w pierwszym dniu każdego cyklu co 21 dni.

##### 2. Gefitynib

- 2.1 Zalecana dawka dobową gefitynibu wynosi 250 mg (1 tabletką) i powinna być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku, codzie nnie o tej samej porze dnia.
- 2.2 Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni - 30 tabletek.

##### 3. Erlotynib

- 3.1 Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg (1 tabletką) i powinna być przyjmowana przynajmniej 60 minut przed posiłkiem lub przynajmniej 120 minut po posiłku.
- 3.2 Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni – 30 tabletek.
- 3.3 Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg.
- W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki [zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego].

#### BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

## **1. Badania przy kwalifikacji do leczenia**

### **1.1 Pemetreksed w pierwszej albo drugiej linii leczenia:**

- 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) oznaczenia stężenia kreatyniny;
- 4) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 7) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- 8) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- 9) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 10) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

### **1.2 Gefitynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:**

- 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;
- 2) potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu EGFR;
- 3) morfologia krwi z rozmazem;
- 4) oznaczenia stężenia kreatyniny;
- 5) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- 10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

### **1.3 Erlotynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:**

- 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;
- 2) ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR;
- 3) morfologia krwi z rozmazem;
- 4) oznaczenia stężenia kreatyniny;

- 5) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- 9) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- 10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

**2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia pemtreksedem w pierwszej albo drugiej linii leczenia:**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny.

Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku.

**3. Monitorowanie skuteczności leczenia:**

**3.1 Pemtreksed w pierwszej albo drugiej linii leczenia:**

- 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

Badania wykonywane są po 2, 4 i 6 cyklu leczenia (w przypadku kontynuacji do 6 cykli).

**3.2 Gefitynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:**

- 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia), konieczne do oceny zmian wg kryteriów RECIST 1.1., w zależności od sytuacji klinicznej;
- 3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina)

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane tą samą metodą co w momencie kwalifikacji do leczenia.

Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.

**3.3 Erlotynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:**

- 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;

2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny– MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina).

Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.

#### **4. Monitorowanie programu**

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

## 2.6.2 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu

Zidentyfikowane wytyczne dotyczące II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zebrano w tabeli poniżej (Tab. 11).

W odnalezionych wytycznych w ramach II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu III lub IV wymienia się przede wszystkim:

- leki cytotoksyczne:
  - docetaksel,
  - pemetreksed
- leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR:
  - erlotynib,
  - gefitynib.

Nintedanib jest lekiem nowym (data rejestracji w Europie 21.11.2014 r.), z tego względu odnaleziono tylko dwoje wytycznych, w których jest on wymieniany. Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem jest rekomendowany w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc o podtypie gruczolowym u pacjentów bez mutacji w genie EGFR lub ALK lub o nieznanym statusie, w stanie sprawności 0-2 wg skali ECOG, por. tabela poniżej.

Tab. 11. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (II linia).

Kraj/ region	Organiza- cja, rok	Treść wytycznych praktyki klinicznej
Wielka Brytania	NICE 2007, 2008, 2009, 2011, 2015 [8, 46, 18, 13, 23]	<p><b>Na podstawie NICE Pathways: Treatment for non-small-cell lung cancer i rekomendacji NICE wydanych dla poszczególnych leków</b></p> <p>W II linii leczenia raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>nintedanib</b> w skojarzeniu z docetakselem (wstępna rekomendacja),</li> <li>• docetaksel w monoterapii u pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po wcześniejszej chemioterapii</li> <li>• erlotynib rekomendowany jako alternatywa dla docetakselu, jednak rekomendacja ta została wydana jedynie na podstawie przedstawionych przez producenta całkowitych kosztów leczenia erlotynibem (w tym również kosztów podania i monitorowania, oraz kosztów związanych z działaniami niepożądanymi) równych kosztom terapii docetakselem. Decyzja o wyborze terapii powinna zapaść po omówieniu z pacjentem korzyści i ryzyka wynikającego ze stosowania obu ww. terapii. Erlotynib nie jest rekomendowany w II linii leczenia raka niedrobnokomórkowego u pacjentów, u których istnieje nietolerancja bądź przeciwwskazania do stosowania docetakselu.</li> <li>• pemetreksed nie jest rekomendowany u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię. NICE zaleca, aby pacjenci będący w trakcie terapii pemetreksedem mieli możliwość kontynuowania terapii do momentu rozważenia przez lekarza prowadzącego (po konsultacjach z pacjentem) zasadności przerwania terapii</li> </ul> <p>NICE nie wydał rekomendacji dotyczących stosowania gefitynibu w II linii leczenia raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami z uwagi na niedostarczenie przez producenta leku lub sponsora odpowiednich dowodów</p>

Kraj/ region	Organizacja, rok	Treść wytycznych praktyki klinicznej
USA	NCCN 2015 [40]	<p>U pacjentów o stanie sprawności 0-2, u których nastąpiła progresja choroby podczas terapii pierwszoliniowej lub po jej zakończeniu w drugiej linii rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel (2A)</li> <li>• pemetreksed – u pacjentów z gruczolakorakiem i rakiem wielkokomórkowym (2A)</li> <li>• erlotynib (2A)</li> <li>• gemcytabina</li> <li>• remucirumab + docetaksel</li> <li>• afatynib – u pacjentów z mutacją w genie EGFR (2A)</li> <li>• cerytynib jest wskazany u pacjentów z rearanżacją genu ALK, z progresją choroby lub nietolerancją kryzotynibu (2A)</li> </ul> <p>U pacjentów o stanie sprawności 3-4 w skali ECOG, z mutacją w genie EGFR w II linii leczenia rekomendowany jest erlotynib lub leczenie zachowawcze.</p> <p>Kategorie dowodów</p> <p>kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 2B – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak pełnego konsensusu wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</p>
Niemcy	DGHO 2015 [26]	<p>W drugiej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego (stadium IV) rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z rearanżacją genu ALK: kryzotynib lub chemioterapia pochodnymi platyny w skojarzeniu z cytostatykiem 3 generacji (gemcytabina, taksany lub winoreblina)</li> <li>• u pacjentów mutacją w genie EGFR: chemioterapia na bazie platyny +/- bewacyzumab</li> <li>• u pacjentów bez mutacji w genie EGFR i ALK lub z nieznanym statusem mutacji, w stanie sprawności 0-2 w skali ECOG rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rak niepłaskonabłonkowy: pemetreksed, erlotynib, <b>nintedanib</b> w skojarzeniu z docetaksem lub leczenie zachowawcze (nintedanib i leczenie zachowawcze jedynie w przypadku raka o podtypie gruczolowym)</li> </ul> </li> </ul> <p>rak płaskonabłonkowy: docetaksel, erlotynib lub leczenie zachowawcze.</p>
Austral- ia	CCA 2014 [5]	<p>Jako drugą linię leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP (w IV stopniu) u wszystkich chorych rekomenduje się stosowanie w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetakselu - lek pierwszego wyboru u chorych z rakiem płaskonabłonkowym, (poziom rekomendacji B)</li> <li>• pemetreksedu - lek pierwszego wyboru u chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym, (poziom rekomendacji B)</li> <li>• erlotynibu podawanego doustnie w dawce 150 mg/d zamiast chemioterapii (poziom rekomendacji B)</li> </ul> <p>Terapia skojarzona nie jest zalecana w II linii leczenia (poziom rekomendacji A)</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>A dowody mogą być wykorzystane w wytycznych klinicznych</p> <p>B dowody mogą być wykorzystane w wytycznych klinicznych większości sytuacji</p>

Kraj/ region	Organizacja, rok	Treść wytycznych praktyki klinicznej
Kanada	CCO 2014 [45]	<p>Wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynibu, erlotynibu, afatynibu, dakomitynibu i ikotynibu) w raku niedrobnokomórkowym płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów, których stan zdrowia pozwala na wdrożenie II linii leczenia można rozważyć stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR.</li> </ul>
Europa	ESMO 2014 [50]	<p><b>Zalecenia dotyczące drugiej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami (w IV stopniu)</b></p> <p>Pacjentom z klinicznie lub radiologicznie stwierdzoną progresją choroby po pierwszej linii chemioterapii, ze stanem sprawności ocenionym na skali Zubroda 0-2, zaleca się podanie chemioterapii jako II linii leczenia. Rekomendowane są następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pemetreksed u chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym (klasa I, poziom rekomendacji B)</li> <li>• docetaksel (klasa I, poziom rekomendacji B)</li> <li>• dodatkową opcją leczenia jest erlotynib, wśród pacjentów z nieznanym statusem EGFR lub dzikim typem mutacji w genie EGFR, ze stanem sprawności ocenionym na skali Zubroda 0-2 (klasa II, poziom rekomendacji B)</li> </ul> <p>Wytyczne rekomendują terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR wszystkim pacjentom z potwierdzoną mutacją EGFR jako drugą linię leczenia, pod warunkiem, że nie otrzymywali ww. leków w I linii leczenia (klasa I, poziom rekomendacji A)</p> <p>W przypadku wystarczającej kontroli choroby i akceptowalnych objawów toksyczności leczenie II linii może być wydłużone (klasa II, poziom rekomendacji B)</p> <p>U pacjentów z rearanżacją genu ALK w drugiej linii zaleca się krytotynib, jeśli nie był stosowany wcześniej (klasa I, poziom rekomendacji A)</p> <p>klasa dowodów</p> <p>I dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</p> <p>II dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych</p> <p>poziom rekomendacji</p> <p>A silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</p> <p>B silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie</p>

Kraj/ region	Organizacja, rok	Treść wytycznych praktyki klinicznej
Polska	Jassem, Krzakowski 2014 [31]	<p>Chemioterapię II linii można rozważyć u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy pod wpływem pierwszorazowego leczenia uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące.</p> <p>Ze względu na swój paliatywny charakter chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetreksed; stosowanie innych leków cytotoksycznych nie ma uzasadnienia.</p> <p>W doborze chemioterapii należy uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed — wyłącznie rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel — każdy typ NDRP). Stosowanie pemetreksedu wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym.</p> <p>Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.</p> <p>U chorych z mutacją genu EGFR, którzy w I linii otrzymali chemioterapię, zastosowanie inhibitorów EGFR należy rozważyć w II linii. Inhibitorów EGFR nie należy stosować u chorych bez mutacji genu EGFR w komórkach nowotworu.</p> <p>Związana ze stosowaniem inhibitorów EGFR wysypka o słabym nasileniu nie wymaga leczenia; w przypadku współistniejącego zakażenia skuteczne są doustne antybiotyki (np. doksycyklina).</p>
USA	NCI: National Cancer Institute 2014 [38]	<p>W drugiej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego (stadium IV) rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel, pemetreksed lub erlotynib (poziom dowodów 1iiA) u pacjentów w dobrym stanie sprawności</li> <li>• u pacjentów z rakiem gruczołowym, szczególnie tych pochodzących zwłaszcza z Azji Wschodniej, nigdy nie palących papierosów, u których wystąpiła mutacja w genie EGFR, korzyści może przynieść stosowanie w I lub II linii inhibitorów EGFR</li> </ul> <p>rola chemioterapii w leczeniu pacjentów w złym stanie ogólnym jest mniej pewna (poziom dowodów 1iiA – dowody pochodzą z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania, w którym jednym z punktów końcowych była całkowita śmiertelność)</p>
Polska	PTOK 2013 [34]	<p>U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib).</p> <p>W badaniach klinicznych nie wykazano wyższości wielolekowej chemioterapii nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia. Stosowanie paklitakselu i innych — poza docetakselem i pemetreksedem – leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia.</p> <p>Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej chemioterapii. Pemetreksed w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotynib (dobowa dawka 500 mg) — z rearanżacją genu ALK. Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów.</p>
Kanada	AHS 2013 [2]	<p>W drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami (w IV stopniu) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel lub erlotynib wśród pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym</li> <li>• pemetreksed u pacjentów z rakiem gruczołowym</li> </ul> <p>Przy wyborze leku, poza histologią guza, należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące, toksyczność wcześniej stosowanej chemioterapii, ryzyko neutropenii, wywiad w kierunku palenia tytoniu, indywidualne przekonania i preferencje pacjenta.</p>



Kraj/ region	Organizacja, rok	Treść wytycznych praktyki klinicznej
USA	ASCO 2011 [3]	W drugiej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego (stadium IV) rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel, erlotynib, gefitynib lub pemetreksed w przypadku progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pacjentom z odpowiednim stanem sprawności</li> </ul> Z uwagi na brak dowodów nie podano, która z ww. terapii stanowi najlepszy wybór schematu leczenia u chorych ze względu na ich wiek.
Niemcy	AWMF 2010 [14]	U pacjentów w dobrej kondycji, z progresją choroby po pierwszej linii chemioterapii rekomendowana jest druga linia leczenia, do chwili dalszej progresji choroby (A). W leczeniu są rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel</li> <li>• pemetreksed - w przypadku raka niepłaskonabłonkowego</li> <li>• erlotynib</li> </ul> gefitynib u pacjentów z mutacją w genie EGFR (B)

## 2.7 Rekomendacje refundacyjne

Produkt leczniczy nintedanib nie był do tej pory przedmiotem obrad Rady Przejrzystości AOTM/ AOTMiT. Przeszukano także strony internetowe innych agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pozytywną rekomendację szkockiej agencji HTA dotyczącą stosowania nintedanibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a także wstępną rekomendację NICE dotyczącą stosowania nintedanibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w maju 2015 [23, 64].

Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne nintedanibu.

Instytucja	Rekomendacja (Uwagi)
Scottish Medicines Consortium [64]	Nintedanib stosowany w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym gruczołowym rakiem płuca, z przerzutami bądź wznową po pierwszej linii chemioterapii otrzymał pozytywną rekomendację. Dodanie w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIb/IV nintedanibu do terapii docetakselem istotnie wydłuża całkowite przeżycie w podgrupie pacjentów z rakiem o podtypie gruczołowym
NICE [23, 24]	Według wstępnej opinii NICE rekomenduje stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc. Oficjalna rekomendacja zostanie wydana w lipcu 2015 roku.
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) [27]	Oczekuje na decyzję Według wstępnej opinii Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) istnieją korzyści z terapii nintedanibem w połączeniu z docetakselem, u pacjentów przez przerzutów do mózgu [28]

### 3 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [41]

Postać farmaceutyczna	Nintedanib, Vargatef® 100 mg kapsułki miękkie 150 mg kapsułki miękkie													
Wskazania do stosowania	Produkt jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu													
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2. do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem.</p> <p>Nie wolno podawać produktu Vargatef w dniu podania docetakselu, tzn. w 1. dniu cyklu leczenia.</p> <p>W razie pominięcia dawki nintedanibu należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. Nie należy zwiększać pojedynczej dawki nintedanibu ponad dawkę zalecaną w celu wyrównania pominiętej dawki (dawek). Nie należy stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 400 mg.</p> <p>Pacjenci mogą kontynuować leczenie nintedanibem po przerwaniu leczenia docetakselem tak długo, jak długo stwierdza się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Wstępną metodą postępowania w razie wystąpienia działań jest przerwanie leczenia nintedanibem do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia (do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego).</p> <p>Leczenie nintedanibem można wznowić w zmniejszonej dawce. Zaleca się dostosowanie dawki o 100 mg na dobę (tzn. zmniejszenie każdej kolejnej dawki o 50 mg) w oparciu o indywidualną ocenę bezpieczeństwa i tolerancji. W razie dalszego utrzymywania się danego działania niepożądanego (działań niepożądanych), tzn. jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Vargatef. W razie specyficznego zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) do <math>&gt; 3 \times</math> górnej granicy normy (GGN) w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do <math>\geq 2 \times</math> GGN i aktywności fosfatazy zasadowej (ALP) do <math>&lt; 2 \times</math> GGN leczenie produktem Vargatef należy przerwać. Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy trwale zaprzestać leczenia produktem Vargatef.</p>													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Dostosowanie dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Działanie niepożądane wg CTCAE*</td> <td>Biegunka stopnia <math>\geq 2</math>. przez ponad 7 kolejnych dni pomimo leczenia przeciwbiegunkowego LUB Biegunka stopnia <math>\geq 3</math>. pomimo leczenia przeciwbiegunkowego</td> <td rowspan="3">Po przerwaniu leczenia i złagodzeniu objawów do stopnia 1. lub stanu wyjściowego, zmniejszenie dawki z 200 mg dwa razy na dobę do 150 mg dwa razy na dobę oraz - w razie konieczności kolejnego zmniejszenia dawki - ze 150 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę.</td> </tr> <tr> <td>Wymioty stopnia <math>\geq 2</math>. I (LUB) Nudności stopnia <math>\geq 3</math>. pomimo leczenia przeciwwymiotnego</td> </tr> <tr> <td>Inne niehematologiczne lub hematologiczne działania niepożądane stopnia <math>\geq 3</math>.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zalecane schematy dostosowania dawki produktu Vargatef (nintedanib) w razie</td> <td>Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT i podwyższenie stężenia bilirubiny</td> <td>Dostosowanie dawki</td> </tr> <tr> <td>Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT do <math>&gt; 2,5 \times</math> GGN w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do <math>\geq 1,5 \times</math> GGN</td> <td>Po przerwaniu leczenia i powrocie aktywności aminotransferaz do poziomu <math>\leq 2,5 \times</math> GGN w połączeniu z powrotem stężenia bilirubiny do</td> </tr> </tbody> </table>			Dostosowanie dawki	Działanie niepożądane wg CTCAE*	Biegunka stopnia $\geq 2$ . przez ponad 7 kolejnych dni pomimo leczenia przeciwbiegunkowego LUB Biegunka stopnia $\geq 3$ . pomimo leczenia przeciwbiegunkowego	Po przerwaniu leczenia i złagodzeniu objawów do stopnia 1. lub stanu wyjściowego, zmniejszenie dawki z 200 mg dwa razy na dobę do 150 mg dwa razy na dobę oraz - w razie konieczności kolejnego zmniejszenia dawki - ze 150 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę.	Wymioty stopnia $\geq 2$ . I (LUB) Nudności stopnia $\geq 3$ . pomimo leczenia przeciwwymiotnego	Inne niehematologiczne lub hematologiczne działania niepożądane stopnia $\geq 3$ .	Zalecane schematy dostosowania dawki produktu Vargatef (nintedanib) w razie	Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT i podwyższenie stężenia bilirubiny	Dostosowanie dawki	Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT do $> 2,5 \times$ GGN w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 1,5 \times$ GGN	Po przerwaniu leczenia i powrocie aktywności aminotransferaz do poziomu $\leq 2,5 \times$ GGN w połączeniu z powrotem stężenia bilirubiny do
		Dostosowanie dawki												
Działanie niepożądane wg CTCAE*	Biegunka stopnia $\geq 2$ . przez ponad 7 kolejnych dni pomimo leczenia przeciwbiegunkowego LUB Biegunka stopnia $\geq 3$ . pomimo leczenia przeciwbiegunkowego	Po przerwaniu leczenia i złagodzeniu objawów do stopnia 1. lub stanu wyjściowego, zmniejszenie dawki z 200 mg dwa razy na dobę do 150 mg dwa razy na dobę oraz - w razie konieczności kolejnego zmniejszenia dawki - ze 150 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę.												
	Wymioty stopnia $\geq 2$ . I (LUB) Nudności stopnia $\geq 3$ . pomimo leczenia przeciwwymiotnego													
	Inne niehematologiczne lub hematologiczne działania niepożądane stopnia $\geq 3$ .													
Zalecane schematy dostosowania dawki produktu Vargatef (nintedanib) w razie	Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT i podwyższenie stężenia bilirubiny	Dostosowanie dawki												
	Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT do $> 2,5 \times$ GGN w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 1,5 \times$ GGN	Po przerwaniu leczenia i powrocie aktywności aminotransferaz do poziomu $\leq 2,5 \times$ GGN w połączeniu z powrotem stężenia bilirubiny do												

	zwiększenia aktywności AspAT i (lub) ALAT oraz stężenia bilirubiny	LUB Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) ALAT do > 5x GGN  Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) ALAT do > 3 x GGN w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 2 \times$ GGN i ALP do < 2 x GGN	normy zmniejszenie dawki z 200 mg dwa razy na dobę do 150 mg dwa razy na dobę - w razie konieczności kolejnego zmniejszenia dawki - ze 150 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę.  Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Vargatef.
* CTCAE: Wspólne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych			
<b>Szczególne populacje pacjentów</b>			
<i>Dzieci i młodzież</i>			
Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Vargatef u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.			
<i>Pacjenci w podeszłym wieku (<math>\geq 65</math> lat)</i>			
U pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.			
W głównym badaniu 1199.13, 85 pacjentów (12,9% pacjentów z guzem z utkaniem gruczolakoraka) było w wieku $\geq 70$ lat (mediana wieku: 72 lata; zakres: 70-80 lat).			
Nie ma konieczności dostosowania początkowego schematu dawkowania w zależności od wieku pacjentów.			
<i>Rasa i masa ciała</i>			
Wyniki analiz farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują, że nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki produktu Vargatef. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów rasy czarnej i pochodzenia afrykańskiego są ograniczone.			
<i>Zaburzenie czynności nerek</i>			
Po podaniu pojedynczej dawki nintedanibu mniej niż 1% wydalane jest przez nerki. Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 /min).			
<i>Zaburzenie czynności wątroby</i>			
Nintedanib jest wydalany głównie z żółcią/z kałem (> 90%; patrz punkt 5.2). Dane kliniczne wskazują, że nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh; patrz punkt 4.4). Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby B i C w skali Child-Pugh. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Vargatef pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby.			
Sposób podania	Produkt leczniczy Vargatef w kapsułkach musi być przyjmowany doustnie, najlepiej podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich ssać, żuć ani kruszyć.		
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.  <i>Glikoproteina P (P-gp)</i> Nintedanib jest substratem P-gp. W badaniu interakcji między lekami, równoczesne podawanie nintedanibu z silnym inhibitorem P-gp - ketokonazolem, zwiększało ekspozycję na nintedanib 1,61-rza w oparciu o AUC i 1,83-rza w oparciu o Cmaks. W badaniu interakcji z silnym induktorem P-gp - ryfampicyną, ekspozycja na nintedanib była zmniejszona do 50,3% w oparciu o AUC i do 60,3% w oparciu o Cmaks podczas jednoczesnego podawania z ryfampicyną, w porównaniu z podawaniem samego nintedanibu. Silne inhibitory P-gp (np. ketokonazol lub erytromycyna) podawane jednocześnie z produktem nintedanib mogą zwiększyć ekspozycję na nintedanib. W takich przypadkach należy dokładnie obserwować u pacjentów tolerancję nintedanibu. Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem Vargatef.  Silne induktory P-gp (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na nintedanib. Należy starannie rozważyć jednoczesne podawanie takich leków z produktem nintedanib.		

	<p><i>Enzymy układu cytochromu (CYP)</i> Nintedanib tylko w niewielkim stopniu metabolizowany jest przez enzymy CYP. W badaniach nieklinicznych nintedanib i jego metabolity, wolna reszta kwasowa BIBF 1202 i jej glukoronian nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP. W związku z tym uważa się, że prawdopodobieństwo interakcji nintedanibu z innymi lekami związanymi z metabolizmem CYP jest niewielkie.</p>
Przeciwwskazania	<p><i>Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi</i> Jednoczesne podawanie nintedanibu z docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup>pc.) nie zmieniało farmakokinetyki żadnego z produktów leczniczych w znaczącym stopniu. Nie badano możliwości interakcji nintedanibu z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Biegunka była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym przewodu pokarmowego i występowała w bliskim związku czasowym z podawaniem docetakselu. W badaniu klinicznym LUME-Lung 1 większość pacjentów miała łagodną lub umiarkowaną biegunkę. Biegunkę należy leczyć bezpośrednio po wystąpieniu pierwszych objawów, stosując odpowiednie nawodnienie i leki przeciwbiegunkowe, na przykład loperamid; biegunka może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem Vargatef.</p> <p>Często zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego obejmowały nudności i wymioty, w większości o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Konieczne może być przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia produktem Vargatef pomimo stosowania odpowiedniego leczenia wspomagającego. Leczenie wspomagające przeciw nudnościom i wymiotom może obejmować podawanie leków o działaniu przeciwwymiotnym, np. glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> oraz odpowiedniego nawodnienia.</p> <p>W razie wystąpienia odwodnienia konieczne jest podawanie elektrolitów i płynów. W razie wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy monitorować stężenia elektrolitów w osoczu.</p> <p><i>Neutropenia i posocznica</i> U pacjentów leczonych produktem Vargatef w skojarzeniu z docetakselem częściej obserwowano występowanie neutropenii stopnia <math>\geq 3</math> wg CTCAE, niż u pacjentów otrzymujących sam docetaksel. Dochodziło też do takich powikłań, jak posocznica lub gorączka neutropeniczna.</p> <p>Podczas leczenia należy monitorować morfologię krwi, zwłaszcza podczas leczenia w skojarzeniu z docetakselem. U pacjentów otrzymujących leczenie nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem należy często oznaczać pełną morfologię krwi, szczególnie na początku każdego cyklu leczenia i w czasie stwierdzania najniższych wartości krwinek białych oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach po podaniu ostatniego cyklu leczenia skojarzonego.</p> <p><i>Czynność wątroby</i> Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu nintedanib u pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Vargatef takich pacjentów.</p> <p>Podawanie nintedanibu było związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT, ALP) lub podwyższenia stężenia bilirubiny, z potencjalnie większym ryzykiem u kobiet. W większości przypadków zwiększenie aktywności/stężenia było odwracalne.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vargatef w skojarzeniu z docetakselem należy oznaczyć aktywność aminotransferaz i ALP oraz stężenie bilirubiny. Parametry te należy monitorować, gdy jest to wskazane klinicznie lub regularnie podczas leczenia, tzn. na początku każdego cyklu leczenia skojarzonego z docetakselem i co miesiąc w razie kontynuacji monoterapii produktem Vargatef po odstawieniu docetakselu.</p> <p>W razie stwierdzenia istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, konieczne może być przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia produktem Var-</p>

gateľ. Należy ocenić inne przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie działania. Leczenie produktem Vargatef należy przerwać w razie wystąpienia określonych zmian parametrów czynności wątroby (AspAT/AlAT > 3 x GGN; bilirubina całkowita  $\geq$  2 x GGN i ALP < 2 x GGN). Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Vargatef.

#### *Krwawienia*

Zahamowanie VEGFR może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. W badaniu klinicznym (LUME-Lung 1; patrz punkt 5.1) z produktem Vargatef, częstość krwawień w obu grupach leczenia była porównywalna.

Najczęściej stwierdzano łagodne lub umiarkowane krwawienia z nosa. Większość przypadków krwawienia prowadzącego do zgonu związana była z chorobą nowotworową. Nie było różnic w zakresie przypadków krwawienia z układu oddechowego ani krwawienia prowadzącego do zgonu ani nie odnotowano przypadków krwawienia śródmózgowego.

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno krwawieniem z płuc (> 2,5 ml świeżej krwi), jak również pacjentów z centralnie położonymi guzami i radiologicznym potwierdzeniem lokalnego naciekania dużych naczyń krwionośnych lub z radiologicznie stwierdzoną obecnością guzów zawierających jamiste przestrzenie lub guzów martwiczych. W związku z tym nie zaleca się leczenia takich pacjentów produktem Vargatef.

#### *Leczenie przeciwzakrzepowe*

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z wrodzoną predyspozycją do krwawień ani otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce przed rozpoczęciem leczenia produktem Vargatef. U pacjentów stosujących długookresowo heparynę drobnocząsteczkową w małych dawkach lub kwas acetylosalicylowy nie zaobserwowano zwiększonej częstości krwawień. Pacjenci, u których doszło do epizodów zakrzepowo-zatorowych i którzy wymagali leczenia przeciwzakrzepowego mogli kontynuować leczenie produktem Vargatef i nie stwierdzono u nich zwiększonej częstości epizodów krwawienia. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna lub fenpropakumon należy regularnie kontrolować ewentualne zmiany czasu protrombinowego, wartości INR oraz występowanie klinicznie jawnych epizodów krwawień.

#### *Przerzuty do mózgu*

##### Stabilne przerzuty do mózgu

Nie zaobserwowano zwiększonej częstości krwawienia do mózgu u pacjentów z prawidłowo leczonymi przerzutami do mózgu, które były stabilne przez  $\geq$  4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Vargatef. U pacjentów takich należy prowadzić ścisłą obserwację w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia do mózgu.

##### Czynne przerzuty do mózgu

Pacjenci z czynnymi przerzutami do mózgu byli wykluczeni z badań klinicznych i nie zaleca się leczenia takich pacjentów produktem Vargatef.

#### *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Pacjenci leczeni produktem Vargatef mają zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicy żył głębokich. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W razie wystąpienia zagrażających życiu epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej należy przerwać leczenie produktem Vargatef.

#### *Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe*

W badaniu Fazy III 1199.13 (LUME-Lung 1) częstość występowania tętniczych epizodów zakrzepowo-zatorowych w obu grupach leczenia była porównywalna. Z badania wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego lub udarem w wywiadzie. U pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF) leczonych nintedanibem w monoterapii obserwowano jednak częściej występowanie tętniczych epizodów zakrzepowo-zatorowych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

#### *Perforacja przewodu pokarmowego*

W badaniu klinicznym częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego w poszcze-

gólnych grupach chorych była porównywalna. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, pacjenci leczeni produktem Vargatef mogą mieć jednak zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej lub przebytej niedawno perforacji narządu jamistego. W związku z tym leczenie produktem Vargatef można rozpocząć co najmniej 4 tygodnie po poważnym zabiegu chirurgicznym. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Vargatef.

#### *Powikłanie gojenia ran*

Nintedanib, z uwagi na swój mechanizm działania, może zaburzać gojenie ran. W badaniu LUME-Lung 1 nie zaobserwowano zwiększonej częstości przypadków zaburzeń gojenia ran. Nie przeprowadzono badania mającego na celu ocenę wpływu nintedanibu na gojenie się ran. Dlatego też leczenie produktem Vargatef należy rozpocząć lub wznowić po przerwaniu leczenia na czas operacji w oparciu o kliniczną ocenę prawidłowego gojenia się rany.

#### *Wpływ na odstęp QT*

Podczas leczenia nintedanibem w programie badań klinicznych nie obserwowano wydłużenia odstępu QT.

Ze względu na znany wpływ kilku innych inhibitorów kinazy tyrozynowej na odstęp QT należy zachować ostrożność podczas podawania nintedanibu pacjentom, u których może wystąpić wydłużenie odstępu QT.

#### *Reakcja alergiczna*

U osób z alergią na soję, produkty spożywcze zawierające soję mogą powodować reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne. Pacjenci ze znaną alergią na orzechy ziemne są w większym stopniu narażeni na nasilone reakcje po spożyciu produktów zawierających soję.

#### *Szczególne populacje pacjentów*

Ekspozycja na nintedanib zwiększa się liniowo wraz z wiekiem pacjentów, zmniejsza się wraz ze zwiększeniem masy ciała i jest ogólnie większa u pacjentów rasy żółtej. Może to wiązać się ze wzrostem ryzyka zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Zaleca się dokładną obserwację pacjentów u których występuje kilka czynników ryzyka.

W badaniu 1199.13 (LUME-Lung 1) odnotowano większą częstość ciężkich działań niepożądanych u pacjentów leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem z masą ciała poniżej 50 kg niż u pacjentów z masą ciała  $\geq$  50 kg, jednak liczba pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg była niewielka. Z tego powodu zaleca się dokładną obserwację pacjentów ważących < 50 kg.

## 4 Komparatory

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowanymi;
- najtańszymi;
- najskuteczniejszymi;
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Obecnie w Polsce, w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosuje się (por. Tab. 13):

- docetaksel - refundowany w ramach chemioterapii i dostępny w całym zakresie wskazań,
- trzy substancje dostępne i finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego:
  - pemetreksed – w przypadku gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;
  - erlotynib – w przypadku rozpoznania gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego, u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR w komórkach raka;
  - gefitynib - w przypadku rozpoznania raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu, u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR (por. rozdz. 2.6.1).

Stosowanie nintedanibu nie jest zależne od obecności mutacji w genie EGFR i nie wymaga przeprowadzenia badania na jej obecność. Czynnikiem przemawiającym za nieuwzględnieniem erlotynibu i gefitynibu jako komparatorów w analizach jest właśnie wymóg wystąpienia u pacjentów ww. mutacji. U tych pacjentów zastosowane będą głównie leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, a nintedanib w skojarzeniu z docetakselem nie stanowi dla tych leków technologii opcjonalnych, które mogłyby zastąpić. Jako komparatory dla terapii skojarzonej nintedanibem i docetakselem należy uznać docetaksel oraz pemetreksed. Jednakże na potrzeby przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, w analizie klinicznej uwzględniono badania przeprowadzone dla gefitynibu oraz

erlotynibu w celu stworzenia wiarygodnej sieci powiązań (por. analiza kliniczna). Z tego też względu poniżej przedstawiono charakterystyki obu leków.



Tab. 13. Interwencje refundowane w danym wskazaniu [43].

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
1013.0, Docetaxelum							
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	bezpłatne	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	bezpłatne	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	1474,29	1548	1548	bezpłatne	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	237,6	249,48	226,8	bezpłatne	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	972	1020,6	907,2	bezpłatne	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	1047,6	1099,98	1099,98	bezpłatne	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	54	56,7	56,7	bezpłatne	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	147,96	155,36	155,36	bezpłatne	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601	295,92	310,72	310,72	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466	59,4	62,37	62,37	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990786473	237,6	249,48	249,48	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	5909990786480	475,2	498,96	498,96	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	864	907,2	907,2	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	1296	1360,8	1360,8	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	1728	1814,4	1814,4	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiolka po 9	5909990994366	1944	2041,2	2041,2	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
infuzji, 180 mg/9ml	ml						
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	216	226,8	226,8	bezpłatne	0
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909991063306	453,6	476,28	476,28	bezpłatne	0
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991063320	59,4	62,37	62,37	bezpłatne	0
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909991063337	147,96	155,36	155,36	bezpłatne	0
<b>B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>							
1085.0, Erlotynib							
Tarceva, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. powl.	5909990334261	2231,83	2343,42	1586,03	bezpłatne	0
Tarceva, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. powl.	5909990334278	7752,66	8140,29	6344,1	bezpłatne	0
Tarceva, tabl. powl., 150 mg	30 tabl. powl.	5909990334285	9063	9516,15	9516,15	bezpłatne	0
1087.0, Gefitynib							
Iressa, tabl. powl., 250 mg	30 tabl.	5909990717231	8748	9185,4	9185,4	bezpłatne	0
1034.0, Pemetreksed							
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 100 mg	5909990080205	764,1	802,31	802,31	bezpłatne	0
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 500 mg	5909990009664	3822,12	4013,23	4013,23	bezpłatne	0

## 4.1 Charakterystyki poszczególnych komparatorów

### 4.1.1 Docetaksel

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [19]

Postać farmaceutyczna	docetaksel koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Wskazania do stosowania	<b>Niedrobnokomórkowy rak płuc</b> <ul style="list-style-type: none"><li>wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.</li><li>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.</li></ul> <b>Inne zarejestrowane wskazania:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>rak piersi</li><li>rak gruczołu krokowego</li><li>gruczalokorak żołądka</li><li>rak głowy i szyi</li></ul>
Dawkowanie	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
Sposób podania	W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka żołądka oraz raka głowy i szyi, o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF. W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnej wlewu, raz na trzy tygodnie. <b>Dawkowanie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca</b> U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecanym schematem dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m <sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<b>Dostosowanie dawki w trakcie leczenia</b> <b>Ogólne</b> Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi $\geq 1500$ komórek/mm <sup>3</sup> . U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów $< 500$ komórek/mm <sup>3</sup> przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m <sup>2</sup> pc. do 75 mg/m <sup>2</sup> pc. i (lub) z 75 mg/m <sup>2</sup> pc. do 60 mg/m <sup>2</sup> pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m <sup>2</sup> pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać. Badania in vitro wykazały, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie leków, które indukują lub hamują aktywność cytochromu P450-3A lub są przez niego metabolizowane (i mogą hamować kompetycyjnie aktywność enzymu), takich jak cyklosporyna, ketokonazol i erytromycyna. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania docetakselu równocześnie z tymi produktami leczniczymi, z uwagi na ryzyko wystąpienia znaczących interakcji pomiędzy nimi. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, może zwiększyć się częstość występowania działań niepożądanych docetakselu w związku ze zmniejszonym metabolizmem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu), uzasadniona jest ścisła obserwacja kliniczna oraz może być wymagane dostosowanie dawki docetakselu podczas równoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4. W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u 7 pacjentów, jednoczesne

	<p>podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 powodowało znaczące zmniejszenie klirensu docetakselu o 49%.</p> <p>Badano farmakokinetykę docetakselu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którym podawano prednizon. Docetaksel jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4, a prednizon jest lekiem o znanym działaniu indukującym aktywność izoenzymu CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie znamiennego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu. Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Chociaż nie przeprowadzono udokumentowanych badań dotyczących możliwych interakcji docetakselu z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie w warunkach in vivo, badania in vitro wykazały, że interakcje z substancjami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Ponadto deksametazon nie wpływa na wiązanie docetakselu z białkami. Docetaksel nie wpływa na stopień wiązania digoksyny. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę żadnego z podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatyną. Klirens karboplatyny był o około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów <math>&lt; 1\ 500</math> komórek/<math>\text{mm}^3</math> oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku. Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów. Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów, o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 <math>\text{mg}^2</math> razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykację stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.</p>

#### 4.1.2 Pemetreksed

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [20]

Postać farmaceutyczna	pemetreksed, Alimta
Wskazania do stosowania	<p>proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• w monoterapii 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</li> <li>• w monoterapii 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</li> </ul> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.</li> </ul>

Dawkowanie	<p>Produkt można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p>	
	<p><u>w skojarzeniu z cisplatyną</u></p>	
	<p>Zalecana dawka wynosi 500 mg/ m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75mg/ m<sup>2</sup> 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. Pacjenci powinni otrzymać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).</p>	
	<p><u>w monoterapii</u></p>	
	<p>W przypadku pacjentów z nie drobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu ALIMTA wynosi 500 mg/ m<sup>2</sup> pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.</p>	
<p><u>Premedykacja</u></p>		
<p>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.</p>		
<p>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).</p>		
<p>W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia, pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B12 (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B12 można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.</p>		
<p><u>Kontrola stanu pacjenta</u></p>		
<p>Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count , ANC) <math>\geq 1500</math> komórek/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi <math>\geq 100000</math> komórek/mm<sup>3</sup>, klirens kreatyniny <math>\geq 45</math> ml/min, bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) <math>\leq 3</math> razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT nie większe niż 5 - krotne wartości uznane za prawidłowe.</p>		
<p><u>Modyfikacja dawki</u></p>		
<p>Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie zgodnie z zasadami przedstawionymi w poniższych tabelach, które odnoszą się zarówno do stosowania produktu ALIMTA w monoterapii, jak i w skojarzeniu pemetreksedu z cisplatyną.</p>		
<p>Modyfikacja dawki produktu ALIMTA (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi</p>		
<p>Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów &lt; 500/mm<sup>3</sup> i najmniejsza liczba płytek <math>\geq 50\ 000</math>/mm<sup>3</sup></p>	<p>75% poprzedniej dawki (zarówno produktu ALIMTA jak i cisplatyny)</p>	
<p>Najmniejsza liczba płytek &lt;50 000/mm<sup>3</sup> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów</p>	<p>75% poprzedniej dawki (zarówno produktu ALIMTA jak i cisplatyny)</p>	
<p>Najmniejsza liczba płytek &lt;50 000/mm<sup>3</sup> oraz krwawienia bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów</p>	<p>50% poprzedniej dawki (zarówno produktu ALIMTA jak i cisplatyny)</p>	
<p>Modyfikacja dawki produktu Alimta (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny –</p>		

działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi		
	Dawka produktu ALIMTA (mg/ m <sup>2</sup> )	Dawka cisplatyny (mg/ m <sup>2</sup> )
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

  

Modyfikacja dawki produktu ALIMTA (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna		
Nasilenie objawów wg CTC*	Dawka produktu ALIMTA (mg/ m <sup>2</sup> )	Dawka cisplatyny (mg/ m <sup>2</sup> )
0-1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

CTC –Ogólne Kryteria Toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem ALIMTA 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.

**Osoby w podeszłym wieku:**  
W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów

**Dzieci i młodzież**  
Stosowanie produktu leczniczego ALIMTA u dzieci i młodzieży, nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

**Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek**  
*obniżenie GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy*  
Pemetrekseid jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny  $\geq$  45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetrekseidu u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetrekseidu u tych pacjentów.

**Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby**  
Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetrekseidu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub > 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

**Sposób podania**  
Produkt ALIMTA należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

**Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**  
Pemetrekseid jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Równoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego oczyszczenia organizmu z pemetrekseidu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetrekseid z lekami z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.  
  
Równoczesne stosowanie substancji, które również są wydzielane w cewkach nerkowych (np.

	<p>probenecydu, penicyliny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność stosując pemetreksed z takimi lekami. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny <math>\geq 80</math> ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen <math>&gt; 1600</math> mg na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach (<math>\geq 1,3</math> g na dobę) może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu, a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Należy zwrócić szczególną uwagę w czasie stosowania dużych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny <math>\geq 80</math> ml/min).</p> <p>U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), należy unikać równoczesnego podawania pemetreksedu z NLPZ (np. ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu.</p> <p>Z powodu braku informacji dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania takich jak piroksykam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek należy przerwać stosowanie tych leków w okresie co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dzień podania leku i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie NLPZ, należy uważnie kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności, szczególnie zahamowania czynności szpiku i toksyczności ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p>Metabolizm pemetreksedu w wątrobie zachodzi w ograniczonym stopniu. Z badań in vitro z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wynika, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed procesu oczyszczania metabolicznego leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.</p> <p><u>Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych.</u></p> <p>Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duże wahania sprawności układu krzepnięcia krwi u tego samego pacjenta w różnych fazach rozwoju choroby i możliwość interakcji doustnych środków przeciwzakrzepowych i chemioterapeutyków przeciwnowotworowych wiążą się z koniecznością częstszego pomiaru wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio), jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi leków przeciwzakrzepowych.</p> <p>Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane: szczepionka przeciwko żółtej gorączce – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego. Jednoczesne stosowanie niezalecane: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane) – możliwość wystąpienia układowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko wystąpienia odczynu jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (poliomyelitis)</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Kobiety karmiące piersią</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce</p> <p>Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologiczne.</p> <p>U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B12 przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksedem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B12 w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem.</p> <p>U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem).</p> <p>W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensem</p>

<p>Postać farmaceutyczna Wskazania do stosowania</p>	<p>kreatyniny poniżej 45 ml/min.                  Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (&gt; 1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu.                  U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu.                  Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę.                  Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucznej lub wodobrzusza, na pemetrekse nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu pemetreksedu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.                  Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.                  Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo- mózgowie obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku, gdy pemetrekse był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia.                  U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych.                  Pemetrekse może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzałego płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzeźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetrekse trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem.                  U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających. U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii, zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.</p>
--	---

### 4.1.3 Erlotynib

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [21]

<p>Postać farmaceutyczna Wskazania do stosowania</p>	<p>Erlotynib tabletki powlekane</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• produkt jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywnymi mutacjami EGFR.</li> <li>• produkt jest wskazany w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.</li> <li>• produkt jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub</li> </ul>
--	---



	<p>NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.</p> <p>Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. 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).</p> <p><b>Rak trzustki</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami. Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną.</li> </ul>
<p>Dawkowanie i sposób podania</p>	<p>Leczenie produktem Tarceva powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p><b><u>Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca</u></b></p> <p>Przed zastosowaniem produktu Tarceva w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, którzy nie przyjmowali chemioterapii, należy wykonać badanie na obecność mutacji EGFR. Zalecana dawka dobową produktu Tarceva wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.</p> <p><b><u>Pacjenci z rakiem trzustki</u></b></p> <p>Zalecana dawka dobową produktu Tarceva wynosi 100 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku, w skojarzeniu z gemcytabiną. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła wysypka w ciągu pierwszych 4-8 tygodni terapii, zasadność kontynuacji leczenia produktem Tarceva powinna być powtórnie oceniona. Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg. Produkt Tarceva jest dostępny w dawkach 25 mg, 100 mg i 150 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 może być konieczna modyfikacja dawki.</p> <p><b><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></b></p> <p>Erlotinib jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią. Pomimo że ekspozycja na erlotynib była podobna w grupie pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością wątroby (punktacja Child-Pugh 7-9) jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, należy zachować ostrożność podając produkt Tarceva pacjentom z niewydolnością wątroby. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy zredukować dawkę lub przerwać podawanie produktu Tarceva. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności działania produktu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (aktywność AspAT i AlAT pięć razy większa niż wartości górnej granicy normy). Nie należy stosować produktu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby</p> <p><b><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u></b></p> <p>Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy &gt; 1,5 razy większe niż górna granica wartości prawidłowych). Na podstawie danych farmakokinetycznych nie wydaje się, aby zmiana dawkowania była konieczna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><b><u>Dzieci i młodzież</u></b></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności erlotynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Tarceva u dzieci i młodzieży.</p> <p><b><u>Stosowanie u palaczy tytoniu</u></b></p> <p>Wykazano, że palenie tytoniu zmniejsza ekspozycję na erlotynib o 50-60%. Maksymalna tolerowana dawka produktu Tarceva u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy aktualnie palą papierosy, wynosiła 300 mg. U pacjentów, którzy nadal palą papierosy, skuteczność i długotrwałe bezpieczeństwo stosowania dawki większej niż zalecane dawki początkowe nie zostało określone. W związku z tym, osobom aktualnie palącym należy zalecić zaprzestanie palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w surowicy krwi u palaczy jest mniejsze niż u osób niepalących.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.</p> <p><b><u>Erlotinib i inne substraty CYP</u></b></p> <p>Erlotinib jest silnie działającym inhibitorem CYP1A1 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2C8, a w warunkach in vitro jest on również silnym inhibitorem reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym, która przebiega za pośrednictwem UGT1A1. Fizjologiczne znaczenie silnych właściwości hamujących wobec CYP1A1 nie jest znane, z uwagi na znacznie ograniczoną ekspresję CYP1A1 w tkankach ludzkich. Gdy erlotynib podawano z cyprofloksacyną, umiarkowanym inhibitorem CYP1A2 ekspozycja na erlotynib [AUC] znacząco wzrosła o 39%, bez zna-</p>

miennej statystycznie zmiany stężenia maksymalnego C<sub>max</sub>. Podobnie, ekspozycja na jego aktywny metabolit wzrosła o około 60% i o 48% odpowiednio dla AUC i C<sub>max</sub>. Nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie tego faktu. Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie cyprofloksacynę lub silny inhibitor CYP1A2 (np. fluwoksaminę) w skojarzeniu z erlotynibem. Jeżeli wystąpią działania niepożądane zależne od erlotynibu, można zmniejszyć jego dawkę.

Uprzednie leczenie lub jednoczesne stosowanie produktu Tarceva z prototypowymi substratami CYP3A4, jak midazolam i erytromycyna nie wpływało na ich klirens. Powodowało jednak zmniejszenie biodostępności podawanego doustnie midazolamu do 24%. W innym badaniu klinicznym wykazano, że erlotynib nie wpływa na farmakokinetykę stosowanego jednocześnie substratu CYP3A4/2C8, paklitakselu. Dlatego wystąpienie istotnych interakcji wpływających na klirens innych substratów CYP3A4 jest mało prawdopodobne. Hamowanie reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym może wywoływać interakcje z lekami, które są substratami UGT1A1 i są wydalone wyłącznie na tej drodze. U pacjentów, u których stopień ekspresji UGT1A1 jest niski lub u pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym (np. choroba Gilberta) mogą być zwiększone stężenia bilirubiny w surowicy. Pacjenci ci muszą być leczeni z ostrożnością. U ludzi erlotynib jest metabolizowany przez układ cytochromów (CYP) w wątrobie, głównie przy udziale CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych może odgrywać rolę w klirensie metabolicznym erlotynibu. Mogą występować potencjalne interakcje z lekami, które są metabolizowane przez te enzymy lub są ich inhibitorami bądź induktorami. Silne inhibitory CYP3A4 powodują zmniejszenie metabolizmu erlotynibu i zwiększenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ketokonazolu (200 mg doustnie dwa razy na dobę przez 5 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, zwiększało ekspozycję na erlotynib (AUC o 86% i C<sub>max</sub> o 69%). Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia erlotynibem i silnym inhibitorem CYP3A4, np. z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. ketokonazolem, itraconazolem, worykonazolem), inhibitorami proteazy, erytromycyną lub klarytromycyną. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę erlotynibu, zwłaszcza w przypadku zaobserwowania objawów toksyczności. Silne induktory aktywności CYP3A4 powodują zwiększenie metabolizmu erlotynibu i istotne zmniejszenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ryfampicyny (600 mg doustnie raz na dobę przez 7 dni), która jest silnym induktorem CYP3A4, spowodowało zmniejszenie o 69% mediany AUC erlotynibu. Równoczesne podawanie ryfampicyny z pojedynczą dawką 450 mg produktu Tarceva spowodowało średnie obniżenie AUC erlotynibu do 57,5% wartości występującej po podaniu pojedynczej dawki 150 mg produktu Tarceva bez równoczesnego stosowania ryfampicyny. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego podawania produktu Tarceva z silnymi induktorami CYP3A4. Pacjentom wymagającym jednoczesnego leczenia produktem Tarceva oraz silnym induktorem CYP3A4 np. ryfampicyną należy rozważyć zwiększenie dawki produktu Tarceva do 300 mg. Jednocześnie należy ściśle kontrolować u nich bezpieczeństwo leczenia (w tym czynność nerek i wątroby oraz stężenie elektrolitów w surowicy krwi). Jeżeli takie leczenie jest dobrze tolerowane przez okres dłuższy niż 2 tygodnie można rozważyć kolejne zwiększenie dawki do 450 mg uważnie kontrolując bezpieczeństwo leczenia. Zmniejszenie ekspozycji na erlotynib może również występować pod wpływem innych induktorów CYP3A4, np. fenytoiny, karbamazepiny, barbituranów lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z erlotynibem należy zachować ostrożność. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są induktorami CYP3A4.

#### Erlotynib i leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny

U pacjentów przyjmujących produkt Tarceva raportowano interakcję z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny, w tym z warfaryną, która prowadziła do zwiększenia wartości znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (ang. International Normalised Ratio - INR) i incydentów krwawień, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci przyjmujący leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny powinni być regularnie monitorowani pod kątem jakichkolwiek zmian parametrów czasu protrombinowego lub INR.

#### Erlotynib i statyny

Jednoczesne stosowanie produktu Tarceva i leków z grupy statyn może zwiększać ryzyko miopatii wywołanej statynami, łącznie z rzadko występującą rhabdomiolizą.

#### Erlotynib i palacze tytoniu

Wyniki farmakokinetycznego badania interakcji z udziałem palących i niepalących zdrowych ochotników wykazały, że w wyniku palenia tytoniu po 24 godzinach po podaniu produktu Tarceva znacznie zmniejsza się AUC<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub> oraz stężenie leku w osoczu, odpowiednio 2,8; 1,5 i 9 razy. Pacjentów, którzy nadal palą tytoń, należy zachęcać do jak najszybszego zaprzestania palenia przed rozpoczęciem leczenia produktem Tarceva, ponieważ palenie papierosów może zmniejszać stężenie leku w osoczu. Nie oceniono skutków klinicznych zmniejszenia stężenia leku w osoczu, jednak może ono mieć znaczenie kliniczne.

Przeciwwskazania Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b><u>Erlotinib i inhibitory glikoproteiny-P</u></b> Erlotinib jest substratem dla glikoproteiny-P transportującej substancję czynną. Jednoczesne stosowanie inhibitorów glikoproteiny-P, np. cyklosporyny lub werapamilu może prowadzić do zmiany dystrybucji i(lub) zmiany eliminacji erlotynibu. Następstwa tych interakcji z punktu widzenia np. toksyczności dla OUN nie są ustalone. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność.</p>
	<p><b><u>Erlotinib i produkty lecznicze zmieniające pH</u></b> Erlotinib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Produkty lecznicze, które zmieniają pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego, mogą zmieniać rozpuszczalność erlotynibu, a zatem także jego biodostępność. Podawanie jednoczesne erlotynibu z omeprazolem, inhibitorem pompy protonowej, spowodowało zmniejszenie ekspozycji na erlotynib [AUC] oraz jego stężenia maksymalnego [Cmax] odpowiednio o 46% i 61%. Nie zaobserwowano zmian czasu stężenia maksymalnego Tmax czy okresu półtrwania. Jednoczesne podawanie produktu Tarceva z antagonistą receptora H2 ranitydyną w dawce 300 mg zmniejsza ekspozycję na erlotynib [AUC] oraz maksymalne stężenie [Cmax] o odpowiednio 33% i 54%. Zwiększenie dawki produktu leczniczego Tarceva podawanego razem ze wspomnianymi lekami, nie jest w stanie zrekomensować utraty ekspozycji na lek. Jednakże, kiedy podawano produkt Tarceva naprzemiennie z ranitydyną, tzn. 2 godziny przed podaniem lub 10 godzin po podaniu ranitydyny stosowanej w dawce 150 mg 2 razy na dobę, ekspozycja na erlotynib [AUC] oraz stężenie maksymalne [Cmax] zmniejszały się odpowiednio tylko o 15% i 17%. Nie badano wpływu leków zobojętniających kwas solny w żołądku oraz antagonistów receptora H2 na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać jego wchłanianie prowadząc do zmniejszenia stężenia leku w osoczu. Podsumowując, należy unikać jednoczesnego leczenia erlotynibem i inhibitorami pompy protonowej. Jeżeli podczas leczenia produktem Tarceva konieczne jest podanie leków zobojętniających kwas solny w żołądku, należy zastosować je co najmniej 4 godziny przed podaniem lub 2 godziny po podaniu dobowej dawki produktu Tarceva. W przypadku, kiedy rozważane jest podawanie ranitydyny oba leki powinny być podawane naprzemiennie, tzn. Tarceva musi być przyjęta 2 godziny przed podaniem lub 10 godzin po podaniu ranitydyny.</p>
	<p><b><u>Erlotinib i gemcytabina</u></b> W badaniu fazy Ib nie obserwowano istotnego wpływu gemcytabiny na farmakokinetykę erlotynibu ani istotnego wpływu erlotynibu na farmakokinetykę gemcytabiny.</p>
	<p><b><u>Erlotinib i karboplatyna / paklitaksel</u></b> Erlotinib zwiększa stężenie platyny w surowicy krwi. W badaniu klinicznym równoczesne stosowanie erlotynibu z karboplatyną i paklitaksem prowadziło do zwiększenia całkowitej wartości AUC<sub>0-48</sub> platyny o 10,6%. Pomimo znamienności statystycznej kliniczne znaczenie tej zmiany nie jest istotne. W praktyce klinicznej mogą występować inne czynniki prowadzące do zwiększonej ekspozycji na karboplatynę, jak niewydolność nerek. Nie zanotowano znaczącego wpływu karboplatyny lub paklitakselu na właściwości farmakokinetyczne erlotynibu.</p>
	<p><b><u>Erlotinib i kapecytabina</u></b> Kapecytabina może zwiększyć stężenie erlotynibu w surowicy krwi. Gdy erlotynib podawano jednocześnie z kapecytabiną odnotowano statystycznie istotne zwiększenie AUC erlotynibu i graniczne zwiększenie Cmax w porównaniu do tych wartości w innym badaniu, w którym erlotynib podawano jako pojedynczy lek. Nie zaobserwowano istotnego wpływu erlotynibu na farmakokinetykę kapecytabiny.</p>
<p><b><u>Erlotinib i inhibitory proteasomów</u></b> Ze względu na mechanizm działania, inhibitory proteasomów, w tym bortezomib, mogą wpływać na działanie inhibitorów EGFR, w tym erlotynibu. Istnieją nieliczne dane z badań klinicznych i przedklinicznych ukazujące wpływ proteasomów na degradację EGFR.</p>	
<p><b><u>Nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</u></b></p>	
<p>W ocenie statusu mutacji EGFR u pacjenta istotne jest zastosowanie poprawnie zwalidowanej i wiarygodnej metody, aby uniknąć fałszywie ujemnego lub fałszywie dodatniego wyniku.</p>	
<p><b><u>Stosowanie u palaczy tytoniu</u></b> Osobom palącym tytoń należy doradzić, aby zaprzestały palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w osoczu zdrowych osób palących może być znacznie mniejsze niż u osób niepalących. Prawdopodobnie stopień zmniejszenia stężenia ma znaczenie kliniczne.</p>	
<p><b><u>Śródmiąższowa choroba płuc</u></b> U pacjentów otrzymujących produkt Tarceva z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), raka trzustki lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease - ILD) lub stanach o podobnym obrazie chorobowym, w tym również przypadkach śmiertelnych. W badaniu głównym BR.21 pacjentów z NDRP, częstość występowania ILD (0,8%) była taka sama w grupie otrzymującej placebo jak w grupie otrzymującej produkt Tarceva. W badaniu dotyczącym stosowania leku u pacjentów z rakiem trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną, częstość występowania przypadków podobnych do ILD wynosiła 2,5% w grupie otrzymującej produkt Tar-</p>	

cewa w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do 0,4% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z gemcytabiną. Częstość występowania tej choroby u pacjentów leczonych produktem Tarceva we wszystkich badaniach (w tym w badaniach niekontrolowanych i w badaniach z równoczesną chemioterapią) wynosiła około 0,6%, w porównaniu do 0,2% u pacjentów, którzy otrzymywali placebo. U pacjentów, u których podejrzewano przypadki podobne doILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzelików, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS), zapalenie pęcherzyków płucnych i nacieki w płucach. Początek objawów występował po kilku dniach do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Tarceva. Często towarzyszyły im czynniki zakłócające lub współdziałające, takie jak jednocześnie lub uprzednio stosowana chemioterapia, uprzednia radioterapia, występujące uprzednio zmiany miąższowe płuc, przerzuty do płuc lub zakażenia płuc. Większą częstość występowaniaILD (około 5%, ze wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym 1,5%) zaobserwowano wśród pacjentów populacji azjatyckiej (rasy żółtej). U pacjentów, u których nagle wystąpiły nowe i (lub) narastające, niewyjaśnione objawy ze strony płuc, takie jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej. Pacjentów leczonych erlotynibem równocześnie z gemcytabiną należy uważnie monitorować w kierunku możliwości wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc. W przypadku rozpoznaniaILD, produkt Tarceva należy odstawić i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### Biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitów i zaburzenia czynności nerek

Biegunka (w tym bardzo rzadkie przypadki zakończone zgonem) występowała u około 50% pacjentów przyjmujących produkt Tarceva. W przypadku biegunki o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych dawki zmniejszono stopniowo o 50 mg. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmniejszania dawki o 25 mg. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki, nudności, jadłowstrętu lub wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva i wdrożyć postępowanie mające na celu przeciwdziałanie odwodnieniu. Rzadko donoszono o przypadkach hipokaliemii i niewydolności nerek (w tym z przypadkami zgonów). Niektóre z nich były spowodowane ciężkim odwodnieniem wywołanym biegunką, wymiotami i (lub) jadłowstrętem, podczas gdy inne były następstwem równocześnie otrzymywanej chemioterapii. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki lub w przypadkach prowadzących do odwodnienia, szczególnie w grupach pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka (w szczególności równoczesne przyjmowanie chemioterapii i innych leków, predysponujące objawy, choroby lub inne czynniki, w tym podeszły wiek), leczenie produktem Tarceva należy przerwać i podjąć odpowiednie działania w celu intensywnego nawodnienia pacjentów drogą dożylną. Ponadto, u pacjentów zagrożonych odwodnieniem należy monitorować czynność nerek oraz stężenia elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenie potasu.

#### Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Rzadko donoszono o przypadkach niewydolności wątroby (w tym z przypadkami zgonów) występujących podczas przyjmowania produktu Tarceva. Czynnikiem sprzyjającym były istniejąca wcześniej choroba wątroby czy równoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę. Dlatego, u tych pacjentów należy rozważyć okresowe przeprowadzanie badań kontrolnych funkcji wątroby. Stosowanie produktu Tarceva należy przerwać, gdy wystąpią ciężkie zmiany czynności wątroby. Nie należy stosować produktu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów otrzymujących produkt Tarceva istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, obserwowanych niezbyt często (łącznie z przypadkami zakończonymi zgonem pacjenta). Zwiększone ryzyko dotyczy pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenezy, kortykosteroidy, NLPZ, i (lub) chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także pacjentów z wrzodem trawiennym lub chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie. U pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva.

#### Pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne

Zgłaszano występowanie pęcherzowych i złuszczonej zmian skórnych oraz zmian o charakterze pryszczycy, w tym bardzo rzadkich przypadków przypominających zespół Stevensa-Johnsona/martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu. Jeśli u pacjenta wystąpią nasilone zmiany skórne pęcherzowe, złuszczone lub o charakterze pryszczycy, należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva. Pacjenci z pęcherzowymi oraz złuszczonej zmianami skórnymi powinni być badani pod kątem zakażenia skóry i leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

<b>Zaburzenia oka</b>	<p>Pacjenci z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi sugerującymi zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub pogarszające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka powinni zostać niezwłocznie skonsultowani przez okulistę. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, leczenie produktem Tarceva należy przerwać lub zakończyć. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego stosowania produktu Tarceva. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania produktu Tarceva u osób chorujących wcześniej na zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki lub ciężką postać suchości oka. Stosowanie soczewek kontaktowych jest również czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki oraz owrzodzenia. Podczas stosowania produktu Tarceva zgłaszano występowanie bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki.</p>
<b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</b>	<p>Substancje silnie indukujące CYP3A4 mogą zmniejszać skuteczność erlotynibu, natomiast silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków tego typu z erlotynibem.</p>
<b>Inne rodzaje interakcji</b>	<p>Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Produkty lecznicze, które zmieniają pH górnego odcinka przewodu pokarmowego, jak: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H2 czy leki zobojętniające kwas solny w żołądku mogą upośledzać rozpuszczalność erlotynibu oraz ograniczać jego biodostępność. Zwiększenie dawki produktu leczniczego Tarceva podawanego razem ze wspomnianymi lekami, nie jest w stanie zrekomensować utraty ekspozycji na lek. Należy unikać jednoczesnego leczenia erlotynibem i inhibitorami pompy protonowej. Nie badano wpływu leków zobojętniających kwas solny w żołądku oraz antagonistów receptora H2 na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać biodostępność erlotynibu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania erlotynibu z tymi lekami. Jeżeli podczas leczenia produktem Tarceva, konieczne jest podanie leków zobojętniających kwas solny w żołądku, należy zastosować je co najmniej 4 godziny przed lub 2 godziny po dobowej dawce produktu Tarceva.</p> <p>Tabletki produktu Tarceva zawierają laktozę i nie należy ich podawać u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>

#### 4.1.4 Gefitynib

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [22]

<b>Postać farmaceutyczna</b>	gefitynib tabletki powlekane
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt IRESSA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem IRESSA powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.</p> <p>Zalecana dawka to 250 mg (jedna tabletka) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki produktu, powinna ona zostać zażyta tak szybko, jak pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godzin, pacjent nie powinien zażywać pominiętej dawki. Pacjent nie powinien zażywać podwójnej dawki (w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><b><u>Dzieci i młodzież</u></b></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu IRESSA u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Gefitynib nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu NDRP.</p> <p><b><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></b></p> <p>U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby (stopień B lub C w skali Child-Pugh) z powodu marskości wątroby występuje zwiększone stężenie gefitynibu w osoczu. Należy dokładnie monitorować tych pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Stężenie nie było zwiększone u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej lub bilirubiny z powodu przerzutów w wątrobie.</p>

	<p><b>Zaburzenia czynności nerek</b> Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli wartość klirensu kreatyniny &gt; 20 ml/min. Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 20 ml/min są ograniczone i zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b> Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta.</p> <p><b>Osoby z genotypem wolnego metabolizmu CYP2D6</b> Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm CYP2D6, jednak należy ściśle monitorować działania niepożądane u tych pacjentów.</p> <p><b>Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności</b> U pacjentów źle tolerujących działania niepożądane leku takie, jak biegunka lub reakcje skórne zaleca się krótką przerwę w leczeniu (do 14 dni) i ponowne rozpoczęcie leczenia produktem IRESSA w dawce 250 mg. U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia po przerwie w terapii, należy zaprzestać stosowania gefitynibu i rozważyć inny sposób leczenia.</p>
<p>Sposób podania</p>	<p>Tabletka może być zażywana doustnie z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia. Tabletkę można połknąć w całości popijając wodą, lub jeśli podawanie całej tabletki nie jest możliwe, tabletkę może być podana po rozpuszczeniu w wodzie (niegazowanej). Nie należy używać innych płynów. Tabletkę należy wrzucić do szklanki w połowie wypełnionej wodą, nie należy kruszyć tabletki. Można raz na jakiś czas zamieszać, aż tabletkę się rozpuści (może to trwać do 20 minut). Zawiesinę należy wypić niezwłocznie po przygotowaniu (tj. w ciągu 60 minut). Szklankę należy ponownie napełnić do połowy wodą i wypić. Roztwór można podawać także przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Gefitynib jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 (przede wszystkim) i izoenzym CYP2D6 układu cytochromu P450.</p> <p><b>Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie gefitynibu w osoczu</b> Wyniki badań in vitro wykazały, że gefitynib jest substratem dla glikoproteiny-p (Pgp). Dostępne dane nie wskazują, aby obserwacje in vitro miały znaczenie kliniczne. Substancje, które hamują CYP3A4, mogą zmniejszać klirens gefitynibu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 (np. ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteaz, klarytromycyną, telitromycyną) może zwiększać stężenie gefitynibu. Zwiększenie to może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji. Zwiększenie może być jeszcze większe u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm przez izoenzym CYP2D6. Wcześniejsze leczenie itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą AUC o 80 %. W sytuacji jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 należy ściśle obserwować pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych po gefitynibie. Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2D6, jednak silne inhibitory tego izoenzymu mogą powodować około 2-krotne zwiększenie stężenia gefitynibu u osób z szybkim metabolizmem CYP2D6. Jeśli rozpoczyna się jednoczesne leczenie silnym inhibitorem CYP2D6, należy ściśle obserwować pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p><b>Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu</b> Substancje, które indukują aktywność CYP3A4 mogą zwiększać metabolizm i zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu i w ten sposób zmniejszyć skuteczność gefitynibu. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, barbituranów lub ziela dziurawca (Hypericum perforatum). Wcześniejsze leczenie ryfampicyną (silnie indukującą CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zmniejszenie średniej powierzchni pola pod krzywą AUC o 83%. Leki, które powodują znaczne, trwałe zwiększenie pH soku żołądkowego mogą zmniejszać stężenie gefitynibu i tym samym zmniejszać skuteczność gefitynibu. Duże dawki krótkodziałających leków zobojętniających mogą mieć podobne działanie, jeśli są stosowane regularnie w porze zbliżonej do czasu zażywania gefitynibu. Jednoczesne stosowanie gefitynibu i ranitydyny w dawkach powodujących trwałe zwiększenie pH soku żołądkowego ≥ 5 u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie średniej powierzchni pola pod krzywą AUC dla gefitynibu o 47%.</p> <p><b>Substancje czynne, których stężenie w osoczu może być zmienione przez gefitynib</b> Wyniki badań in vitro wykazały, że gefitynib w niewielkim stopniu hamuje izoenzym CYP2D6. W badaniu klinicznym pacjentom podawano jednocześnie gefitynib i metoprolol (lek metabolizowany przez izoenzym CYP2D6). Zaobserwowano niewielkie zwiększenie ekspozycji na metoprolol (35%). Takie zwiększenie może mieć znaczenie w przypadku substancji o wąskim indeksie terapeutycznym, będących substratem izoenzymu CYP2D6. Kiedy rozważa się zastosowanie substratów dla izoenzymu CYP2D6 jednocześnie z gefitynibem, należy wziąć pod uwagę dostosowanie dawki substratu dla CYP2D6 zwłaszcza dla produktów o wąskim indeksie terapeutycz-</p>

Przeciwwskazania	<p>nym. Gefitynib in vitro hamuje białko transportujące BCRP, jednak znaczenie kliniczne tego działania jest nieznane.</p> <p><u>Inne możliwe interakcje</u> U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę stwierdzano krwawienia i (lub) zwiększone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią</p> <p>Rozważając zastosowanie produktu IRESSA w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiazanego NDRP jest istotnym, aby u wszystkich pacjentów podjąć próby badania w celu wykrycia obecności mutacji EGFR w tkance nowotworowej. Jeżeli materiał z guza nowotworowego jest niezdatny do oceny, wtedy można wykorzystać krążący DNA nowotworu (ang. circulating tumour DNA, ctDNA) uzyskany z krwi (osocza). W celu uniknięcia fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń do określenia statusu mutacji EGFR w guzie nowotworowym lub na podstawie badania ctDNA należy stosować wyłącznie solidny, wiarygodny i czuły test(y) o udowodnionej przydatności.</p> <p><u>Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)</u> U 1,3% pacjentów otrzymujących gefitynib zaobserwowano wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc. Początek choroby może być nagły, w niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta. W razie nasilenia się u pacjenta takich objawów jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać leczenie produktem IRESSA i natychmiast rozpocząć postępowanie diagnostyczne. Jeśli rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc, należy przerwać stosowanie produktu IRESSA i zastosować odpowiednie leczenie. W badaniu farmakoepidemiologicznym przeprowadzonym w Japonii, u 3159 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca otrzymujących gefitynib lub chemioterapię, obserwowanych przez 12 tygodni, stwierdzono następujące czynniki ryzyka wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał gefitynib czy chemioterapię: palenie tytoniu, zły stan ogólny (PS <math>\geq 2</math>), potwierdzone w tomografii komputerowej (CT) zmniejszenie ilości prawidłowego miąższu płucnego (<math>\leq 50\%</math>), niedługi czas od rozpoznania NDRP (<math>&lt; 6</math> miesięcy), istniejąca wcześniej choroba śródmiąższowa płuc, starszy wiek (<math>\geq 55</math> lat) i współistniejąca choroba serca. Zwiększone ryzyko wystąpienia ChŚP po zastosowaniu gefitynibu, w porównaniu z chemioterapią, występowało głównie podczas pierwszych 4 tygodni leczenia (skorygowany OR 3,8; 95% CI 1,9 do 7,7), w późniejszym okresie względne ryzyko było mniejsze (skorygowany OR 2,5; 95% CI 1,1 do 5,8). Ryzyko zgonu u pacjentów, leczonych produktem IRESSA lub chemioterapią, u których wystąpiła ChŚP, było większe w grupie z następującymi czynnikami ryzyka: palenie tytoniu, potwierdzone w tomografii komputerowej (CT) zmniejszenie ilości prawidłowego miąższu płucnego (<math>\leq 50\%</math>), istniejąca wcześniej choroba śródmiąższowa płuc, starszy wiek (<math>\geq 65</math> lat), znaczne obszary przyrośnięte do opłucnej (<math>\geq 50\%</math>).</p> <p><u>Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby</u> Obserwowano nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych oceniających czynność wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, stężenia bilirubiny), niezbyt często zmiany występowały jako zapalenie wątroby. Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące występowania niewydolności wątroby prowadzącej w niektórych przypadkach do zgonu. Dlatego zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby. Gefitynib należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zmianami czynności wątroby o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem IRESSA. Wykazano, że zaburzenia czynności wątroby z powodu marskości wątroby prowadzą do zwiększenia stężenia gefitynibu w osoczu.</p> <p><u>Interakcje z innymi lekami</u> Substancje zwiększające aktywność izoenzymu CYP3A4 mogą zwiększać metabolizm gefitynibu i zmniejszać jego stężenie w osoczu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania substancji zwiększających aktywność izoenzymu CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, barbituranów i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca <i>Hypericum perforatum</i>), ponieważ mogą zmniejszać skuteczność leczenia. U niektórych pacjentów z wolnym metabolizmem CYP2D6, leczenie silnym inhibitorem enzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia gefitynibu w osoczu. Podczas rozpoczynania leczenia inhibitorem enzymu CYP3A4, pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z gefitynibem. U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę oraz gefitynib stwierdzano krwawienia i (lub) zwiększone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego</p>

(INR). U pacjentów otrzymujących jednocześnie warfarynę i gefitynib, należy systematycznie kontrolować wartości INR lub czasu protrombinowego (PT).

Leki powodujące znaczne i długotrwałe zwiększenie pH soku żołądkowego, takie jak inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H<sub>2</sub>, mogą zmniejszać biodostępność i stężenie gefitynibu w osoczu, a tym samym zmniejszać jego skuteczność. Leki zobojętniające podawane regularnie o tej samej porze dnia co gefitynib mogą mieć podobne działanie.

Wyniki badania klinicznego fazy II z jednoczesnym zastosowaniem gefitynibu i winorelbiny wskazują, że gefitynib może nasilać neutropenię występującą po zastosowaniu winorelbiny.

#### Laktoza

Produkt IRESSA zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Dalsze środki ostrożności

Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia ciężkiej lub utrzymującej się biegunki, nudności, wymiotów lub braku łaknienia, ze względu na możliwość odwodnienia. W razie wystąpienia powyższych objawów należy zastosować właściwe leczenie.

Jeżeli u pacjenta występują nagle objawy takie jak: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból i (lub) zaczerwienienie oka, lub jeśli objawy te nasiliły się, mogą być to objawy zapalenia rogówki. W takim przypadku należy niezwłocznie skontaktować się z okulistą.

W przypadku stwierdzenia u pacjenta wrzodziejącego zapalenia rogówki, należy wstrzymać podawanie gefitynibu, a jeśli objawy nie ustąpią lub pojawią się ponownie po wznowieniu leczenia tym lekiem, należy rozważyć zaprzestanie leczenia gefitynibem.

W badaniu fazy I/II z zastosowaniem gefitynibu i leczenia napromienianiem u dzieci z nowo rozpoznany glejakiem pnia mózgu lub po niecałkowitym usunięciu złośliwego glejaka nadnamiotowego, w grupie 45 pacjentów włączonych do badania stwierdzono 4 przypadki krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (w jednym przypadku nastąpił zgon). Kolejny przypadek krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono u dziecka z wyściółczakiem, które brało udział w badaniu z zastosowaniem samego gefitynibu. Nie stwierdzono, aby u dorosłych pacjentów z NDRP otrzymujących gefitynib istniało zwiększone ryzyko krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.

U pacjentów stosujących gefitynib obserwowano perforacje przewodu pokarmowego. W większości przypadków jest to związane z innymi znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak: jednoczesne stosowanie steroidów lub produktów z grupy NLPZ, owrzodzenie przewodu pokarmowego w wywiadzie, wiek, palenie tytoniu lub przerzuty do jelita w miejscu perforacji.



## 5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa

W zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym z metaanalizą Popat 2015 [47] nintedanib podawany w skojarzeniu z docetakselem porównywano z docetakselem w monoterapii, erlotynibem, gefitynibem i pemetreksedem. Autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa i spośród odnalezionych badań, jedno dotyczyło porównania nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem z docetakselem w monoterapii (badanie LUME-Lung 1). W celu porównania z drugim z przyjętych komparatorów, tj. pemetreksedem, konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej. Podczas wstępnego przeszukiwania baz danych na potrzeby Analizy Problemu Decyzyjnego zidentyfikowano dziesięć randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących II linii terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, por. Tab. 14. Spośród odnalezionych badań, jedno dotyczy porównania nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem z docetakselem w monoterapii (badanie LUME-Lung 1). Z uwagi na brak badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących nintedanib (podawany z docetakselem) z pemetreksedem, konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego. Pomimo, że erlotynib i gefitynib nie są formalnymi komparatorami, badania dotyczące ww. leków zostaną włączone do analizy klinicznej podobnie jak postąpiono w publikacji Popat 2015 [47]. Przeprowadzona w ten sposób metaanaliza sieciowa pozwoli na rozbudowanie sieci dowodów i bardziej precyzyjne porównanie nintedanibu z pemetreksedem.

Tab. 14. Zidentyfikowane badania kliniczne dotyczące II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Kod badania	Referencja	Interwencja	Komparator
LUME-Lung 1 [51]	Reck, M., R. Kaiser, et al. (2014). "Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): A phase 3, double-blind, randomised controlled trial." <i>Lancet Oncol</i> 15(2): 143-155.	Nintedanib + Docetaksel	Docetaksel + Placebo
GEF-ERL [32]	Kim, S. T., J. E. Uhm, et al. (2012). "Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy." <i>Lung Cancer</i> 75(1): 82-88.	Gefitynib	Erlotynib
KCSG- LU08-01 [76]	Sun, J. M., K. H. Lee, et al. (2012). "Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial." <i>Cancer</i> 118(24): 6234-6242.	Gefitynib	Pemetreksed + Placebo
TITAN [6]	Ciuleanu, T., L. Stelmakh, et al. (2012) Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 300-308 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0	Erlotynib	Docetaksel lub pemetreksed

Kod badania	Referencja	Interwencja	Komparator
V-15-32 [39]	Maruyama, R., Y. Nishiwaki, et al. (2008) Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 4244-4252 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0185	Gefitynib	Docetaksel lub pemetreksed
JMEI [15]	Hanna, N., F. A. Shepherd, et al. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 1589-1597	Pemetreksed	Docetaksel
TAILOR [12]	Garassino, M. C., O. Martelli, et al. (2013). "Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial." Lancet Oncol 14(10): 981-988.	Erlotynib	Docetaksel
S103 [37]	Lee, D. H., J. S. Lee, et al. (2013). "Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer." Eur J Cancer 49(15): 3111-3121.	Pemetreksed + Erlotynib	Erlotynib lub pemetreksed
WSY001 [38]	Li, N., W. Ou, et al. (2014). "A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma." Cancer.	Erlotynib	Pemetreksed
CTONG0806 [81]	Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, Chen ZH, Yan HH, Song Y, Chen JH, Feng WN, Xu CR, Wang Z, Chen HJ, Zhong WZ, Liu YP, Wu YL. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. Ann Oncol. 2014 Dec;25(12):2385-91.	Pemetreksed	Gefitynib

## **6 Aktualny status finansowania ze środków publicznych**

Obecnie nintedanib (Vargatef®) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

## 7 Schemat PICO

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący schemat PICO (por. Tab. 15).

Tab. 15. Kontekst kliniczny według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu
Rodzaj interwencji (I)	nintedanib w skojarzeniu z docetakselem
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>• docetaksel w monoterapii</li><li>• pemetreksed w monoterapii</li></ul>
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Skuteczność leczenia:<ul style="list-style-type: none"><li>○ przeżycie całkowite</li><li>○ przeżycie bez progresji choroby</li><li>○ odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa)</li></ul></li><li>• Jakość życia</li><li>• Bezpieczeństwo leczenia<ul style="list-style-type: none"><li>○ działania niepożądane.</li></ul></li></ul>
Rodzaje badań (S)	randomizowane, kontrolowane badania kliniczne

## **8 Aneks 1. Rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i stanowiska Prezesa AOTM dotyczące II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca**

Tab. 16. Rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i stanowiska Prezesa AOTM dotyczące II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc.

ERLOTYNIIB	
<p>Rekomendacje nr 92, 93 i 94/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [60, 59, 61]</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tarceva, erlotynib</b>, tabl.powlek, 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285,</li> <li>• <b>Tarceva, erlotynib</b>, tabl.powlek, 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278</li> <li>• <b>Tarceva, erlotynib</b>, tabl.powlek, 25 mg, 30 tabl., EAN 590999033426</li> </ul> <p>w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotynib -leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C34)”. Jednocześnie, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ww. produktów leczniczych erlotynibu (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tarceva, erlotynib</b>, tabl.powlek, 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285,</li> <li>• <b>Tarceva, erlotynib</b>, tabl.powlek, 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278</li> <li>• <b>Tarceva, erlotynib</b>, tabl.powlek, 25 mg, 30 tabl., EAN 590999033426</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34)”. Prezes Agencji równocześnie podziela opinię Rady Przejrzystości i przychyła się do zasadności finansowania ww. produktów leczniczych w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, uważając za niezbędne przedstawienie propozycji (nie uwzględniającej bezpłatnego przekazywania testów diagnostycznych), skutkującej obniżeniem kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102, 103 i 104 /2012 z dnia 30 października 2012 r. [69, 70, 71]</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych <b>Tarceva (erlotynib)</b> w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktów leczniczych erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Przesłankami pozytywnej rekomendacji Rady są wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym stwierdzono, że zastosowanie monoterapii erlotynibem jako pierwszej linii leczenia we wskazaniu i z ograniczeniami jak powyżej prowadzi, w porównaniu do stosowania chemioterapii, do statystycznie istotnego wydłużenia czasu do progresji choroby, a działania niepożądane takiego leczenia są mniej niebezpieczne, co w sumie ma pozytywny wpływ na jakość życia chorych. Uwagi Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej obejmują uwzględnienie w kryteriach kwalifikujących do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• braku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu, upośledzenia sprawności w stopniu 0-1 wg. klasyfikacji ECOG/WHO).</li> </ul>
<p>Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>Tarceva® (erlotynib)</b>” poprzez usunięcie produktu</p>

<p>Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. [57]</p>	<p>lecniczego erlotynib z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyliła się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej 2, iż zasadne jest udostępnienie erlotynibu wybranym chorym (z aktywującą mutacją EGFR), na niedrobnokomórkowego raka płuca w II linii leczenia. Z uwagi na fakt, iż koszty uzyskania efektów zdrowotnych stosowania przedmiotowej technologii medycznej są niewspółmiernie wysokie w stosunku do możliwych do uzyskania potencjalnych korzyści z jej stosowania oraz mając na względzie ekonomikę alokacji środków publicznych wskazane jest wprowadzenie skuteczniejszych metod kontroli zasadności stosowania tej technologii u pacjentów, wśród których m.in. podkreślić należy wyodrębnienie subpopulacji, dla której przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści. Prezes Agencji uważa, że w obecnych warunkach stan tak zapewni stosowanie przedmiotowej technologii w ramach programu zdrowotnego. Równocześnie Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej odnośnie poniesienia przez płatnika publicznego kosztów testów genetycznych wyodrębniających subpopulację pacjentów, którym przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści (testy wykrywające mutację EGFR).</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. [66]</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (<b>Tarceva®</b>) erlotynib” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada uznaje za zasadne stosowanie erlotynibu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją EGFR w II linii leczenia. Rada zwraca przy tym uwagę, że koszt testów genetycznych wykrywających mutację EGFR powinien ponosić NFZ, gdyż zapobiega to potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku.</p>
<p>Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. [77]</p>	<p>Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych erlotynibu (<b>Tarceva®</b>) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) w stadium III/IV, po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii oraz w szczególności rekomenduje nieumieszczanie tego preparatu w wykazach leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dane dotyczące stosowania erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby, w której wykazano niewielkie wydłużenie mediany przeżycia (dwa miesiące). Uzyskanie takiego efektu klinicznego wiązałoby się z bardzo dużymi nakładami (koszt dodatkowego roku życia ok. 270 tys. zł, koszt dodatkowego roku życia w pełnej jakości ok. 630 tys. zł), zdecydowanie przekraczającymi akceptowalny próg opłacalności rekomendowany przez WHO.</p>
<p>GEFITYNIB</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r. [72]</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku <b>Iressa (gefitynib)</b> we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Środek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc z nadekspresją EGFR.</p> <p>Dostępne dane kliniczne wspierające zastosowanie produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc nie są jednoznacznie przekonujące. W większości badań wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących gefitynib w porównaniu z chorymi stosującymi inne środki w tym docetaksel. Z drugiej jednak strony podstawowe badanie (Kim 2008) nie wykazało różnic w całkowitym przeżyciu między docetakselem a gefitynibem u pacjentów w II linii leczenia, co więcej nie wykazano różnic w subpopulacjach różniących się ekspresją EGFR. Ponadto w badaniu Douillard 2010 w subpopulacji chorych z dużą liczbą kopii genu EGFR, ekspresją białka EGFR lub bez mutacji w EGFR dla żadnej z subpopulacji badanych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pod względem całkowitego przeżycia pomiędzy grupą przyjmującą gefitynib a grupą otrzymującą docetaksel. Badanie oceniające inny inhibitor EGFR erlotynib z gefitynibem nie miało charakteru badania porównawczego i dlatego nie może stanowić dowodu na identyczną skuteczność obu leków (Kim 2012).</p> <p>Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność gefitynibu i docetakselu należy zwrócić także uwagę, że stosowanie gefitynibu jest nieefektywne kosztowo a</p>

	przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone.
Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [52]	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Iressa, (gefitynibum)</b> , tabl. powł. 250 mg, 30 tabl. EAN 5909990717231, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34). <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia. Wnioskowany produkt leczniczy jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Zgodnie z zapisami finansowanego obecnie programu lekowego, w ramach II linii leczenia chorych na NDRP w stadium zaawansowanym finansowany jest erlotynib, który zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii, jest lekiem o identycznym mechanizmie działania jak gefitynib (inhibitor tyrozynowej kinazy EGFR) oraz prowadzącym do uzyskania bardzo podobnych wyników w przypadku stosowania u chorych z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR, stąd finansowanie ze środków publicznych gefitynibu w drugiej linii leczenia (niepowodzenie wcześniejszych chemioterapii) chorych na NDRP w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie EGFR wydaje się być uzasadnione. W opinii Prezesa koszty obu terapii są porównywalne. Z uwagi na ściśle zdefiniowaną i ograniczoną populację, Prezes Agencji proponuje rozważenie włączenia ocenianej technologii do obecnie obowiązującego programu lekowego. Za takim rozwiązaniem przemawia fakt, że nie generowałoby to kosztów dodatkowych, ponieważ dotyczy populacji już objętej programem.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/2011 z dnia 09 czerwca 2011r [67]	Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej <b>gefitynib (Iressa®)</b> ” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia gefitynibem nie wpływa na twarde punkty końcowe lepiej niż aktualnie stosowane technologie. Jest również nieefektywna kosztowo. Z tego powodu świadczenie nie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane. W II linii leczenia u chorych z mutacją aktywującą EGFR bardziej efektywny kosztowo jest erlotynib</li> </ul>
Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. [58]	Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>gefitynib (Iressa®)</b> ” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. Niewspółmiernie wysoki koszt leczenia gefitynibem nie jest uzasadniony wynikami badań klinicznych, będących podstawą rejestracji przedmiotowej substancji czynnej we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. W porównaniu do skuteczności leczenia karboplatiną/paklitaksellem oraz docetaksellem brak jest różnic, bądź są one niewielkie (na korzyść gefitynibu wyłącznie u pacjentów z mutacją EGFR) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia wolny od progresji. Dodatkowo dostępne badania dotyczą innej populacji chorych, o innej sprawności, nie ustalono również kryterium typu histologicznego gruczolakoraka, który miałby być leczony gefitynibem.
<b>PEMETREKSED</b>	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 298/2014 i 299/2014 z dnia 13 października 2014 r. w sprawie oceny leku Alimta 10 i 500 mg (pemetrexed)	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Alimta 100 mg (pemetrexed)</b> , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fioł. a 100 mg, kod EAN 5909990080205 i <b>Alimta 500 mg (pemetrexed)</b> , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fioł. a 500 mg, kod EAN 5909990009664, we wskazaniu: w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance 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 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetrekse-dem, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetrekse-dem (ICD-10 C 34.0)”. <u>Uzasadnienie</u> Technologia nie jest efektywna kosztowo i nie jest wysoce efektywna klinicznie. Wnioskodawca nie przedstawił instrumentu podziału ryzyka.



<p>w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)” [73, 74]</p>	
<p>Rekomendacja nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [53]</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alimta 100 mg, Pemetrexed</b>, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fioła 100mg, kod EAN 5909990080205</li> <li>• <b>Alimta 500 mg, Pemetrexed</b>, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fioła 500mg, kod EAN 5909990009664</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne pozostawienie świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>pemetreksed (Alimta®)</b>” – leczenie II rzutu, w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka opłucnej). Rada uważa za niezasadne finansowanie tej samej substancji czynnej zarówno w programie terapeutycznym w jednym wskazaniu, zaś w innym wskazaniu w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u></p> <p>Radzie przedstawiono dane dotyczące stosowania pemetreksedu jedynie w II rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Rada nie może podejmować decyzji wpływających na dostępność terapii w innych wskazaniach niż wnioskowane, a takie konsekwencje miałyby zmiana zasad finansowania pemetreksedu, polegająca na usunięciu go z Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.</p>
<p>Rekomendacja nr 31/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 września 2010 r. [</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>pemetreksed (Alimta®)</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>technologia lekowa „<b>pemetreksed (Alimta®)</b> w leczeniu I i II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca” stanowiła przedmiot obrad Rady Konsultacyjnej w dniu 6 lipca 2009 r. Produkt leczniczy pemetreksed finansowano ze środków publicznych w leczeniu I i II rzutu nie drobnokomórkowego raka płuca w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Podczas posiedzenia Rady Konsultacyjnej w dniu 6 lipca 2009 r. członkowie Rady nie podjęli decyzji w sprawie finansowanie ocenianej technologii medycznej z uwagi na niejasno sformułowany problem decyzyjny, brak projektu programu zdrowotnego oraz dostarczenie przez podmiot odpowiedzialny materiałów odnoszących się jedynie do finansowania pemetreksedu w ramach katalogu chemioterapii. Ponowne zlecenie (z dnia 21 grudnia 2009 r.) dotyczy przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowanie, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”. Doprecyzowanie ww. zlecenia nastąpiło w piśmie z dnia 16 marca 2010 r., poprzez uszczegółowienie oceny finansowania pemetreksedu do I i II rzutu leczenia wraz z rozważeniem przeniesienia przedmiotowej substancji czynnej z katalogu chemioterapii do programu zdrowotnego zgodnego z dołączonym opisem. Opis programu przewiduje stosowanie czterech produktów leczniczych w II rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Jednym z nich jest właśnie pemetreksed. Pemetreksed jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Pismo z dnia 14 czerwca 2010 roku rozszerza zakres o dokonanie oceny stosowania pemetreksedu również w terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca.</p>
<p>DOCETAKSEL</p>	
<p>Stanowisko Rady</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji</p>

Konsultacyjnej nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. [65]	czynnej <b>docetaxelum</b> ” (w pierwszej linii leczenia) z wykazu świadczeń gwarantowanych. <u>Uzasadnienie</u> W opinii Rady Konsultacyjnej wyniki dotychczasowych badań z losowym doborem chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Przy podobnej lub nieznacznie większej skuteczności, docetaxel powoduje znacznie więcej działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.
Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. [55]	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>docetaxelum</b> ” w I linii leczenia. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej 1, iż wyniki dotychczasowych badań z losowym doborem chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Ponadto docetaxel powoduje wystąpienie poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.

## **Spis tabel**

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca [62, 29].....	10
Tab. 2. Stopnie zaawansowania raka płuca [29, 79, 80]. .....	11
Tab. 3. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuc. ....	12
Tab. 4. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych chorych na raka płuc rokrocznie w Polsce.....	12
Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka płuc.....	13
Tab. 6. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka płuc.....	13
Tab. 7. Wartości odsetka chorych na NDRP wśród chorych na raka płuc.....	14
Tab. 8. Wartości odsetka chorych na NDRP o utkaniu gruczolakoraka wśród chorych na nowotwory płuc.....	14
Tab. 9. Skala sprawności wg Zubroda [29].....	15
Tab. 10. Program lekowy „Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (ICD-10 C 34)” [44].....	18
Tab. 11. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (II linia).....	29
Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne nintedanibu.....	33
Tab. 13. Interwencje refundowane w danym wskazaniu [43].....	41
Tab. 14. Zidentyfikowane badania kliniczne dotyczące II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. ....	57
Tab. 15. Kontekst kliniczny według schematu PICO. ....	60
Tab. 16. Rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i stanowiska Prezesa AOTM dotyczące II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc. ....	62

## **Piśmiennictwo**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009.
2. Alberta Health Service, Clinical practice guideline Non-small cell lung cancer stage IV. LU-004. <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> [2015.04.02]
3. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pao W, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G; American Society of Clinical Oncology. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29(28):3825-31.
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013 Mar 1;132(5):1133-45. GLOBOCAN 2012 <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> [dostęp: 26.11.2014].
5. Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Sydney: Cancer Council Australia. [http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung\\_cancer](http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer), [dostęp 2015.04.02]
6. Ciuleanu, T., L. Stelmakh, et al. (2012) Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 300-308 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0
7. Didkowska J, Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku – chorobowość 5-letnia. *Nowotwory Journal of Oncology*, volume 61, numer 4, 332-335; 2011.
8. Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 162. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta162> [Dostęp 2014.11.21]
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 <http://globocan.iarc.fr> [dostęp: 26.03.2015].
10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer.* Apr 2013;49(6):1374-1403.
11. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer.*
12. Garassino, M. C., O. Martelli, et al. (2013). "Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type

- EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial." *Lancet Oncol* 14(10): 981-988.
13. Gefitinib for the second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). NICE technology appraisals [TA175]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta175> [Dostęp 2014.11.21]
  14. Goeckenjan G et al. Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society *Pneumologie* 2011; 65: 39–59.
  15. Hanna, N., F. A. Shepherd, et al. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1589-1597
  16. Health and Social Care Information Centre. National Lung Cancer Audit Report. Report for the audit period 2012. 2013.
  17. Healthcare Quality Improvement Partnership (HQIP). Improving the Pathological Diagnosis of Lung Cancer: Initial Snapshot of Current Practice. 2012.
  18. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treatment-for-non-small-cell-lung-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-second-line-chemotherapy-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> [Dostęp 2014.11.21]
  19. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf) [Dostęp 2014.11.21]
  20. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf)
  21. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000618/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf) [Dostęp 2014.11.21]
  22. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001016/WC500036358.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf) [Dostęp 2014.11.21]
  23. <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag449/resources/lung-cancer-nonsmall-cell-nintedanib-final-appraisal-determination-document2> [dostęp 2015.06.15]
  24. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG449> [Dostęp 2014.11.21]
  25. <https://swog.org/Members/Download/QA/PerformStatScale.pdf> [dostęp 2014.11.19]
  26. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc> [dostęp 23.04.2015]
  27. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/155/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie> [dostęp 23.04.2015]
  28. <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/nintedanib-in-lung-cancer-added-benefit-depends-on-disease-severity.6633.html> [dostęp 2015.06.15]
-

29. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2013.
  30. Jassem J, Biernat W, Drosik K et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 78, 6: 418–431, 2010.
  31. Jassem J., Biernat W., Maciej Bryl M., Joanna Chorostowska-Wynimko J., Rafał Dziaździszko R., Krawczyk P., Kordek R., Kowalski D. M., Krzakowski M., Olszewski W., Orłowski T., Ramlau R., Rzyman W. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 133–149
  32. Kim, S. T., J. E. Uhm, et al. (2012). "Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy." *Lung Cancer* 75(1): 82-88.
  33. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://85.128.14.124/KRN/> [dostęp: 26.03.2015].
  34. Krzakowski M., J. Jassem. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_03\\_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej.pdf)
  35. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [www.mz.gov.pl/ data/assets/word doc/0017/24902/B.6.nowy-od-07.2014.docx](http://www.mz.gov.pl/data/assets/word_doc/0017/24902/B.6.nowy-od-07.2014.docx) [dostęp 2014.11.17]
  36. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 c 34.0) [www.mz.gov.pl/ data/assets/word doc/0006/24972/B.63.-nowy-od-11.2014.doc](http://www.mz.gov.pl/data/assets/word_doc/0006/24972/B.63.-nowy-od-11.2014.doc) [dostęp 2014.11.17]
  37. Lee, D. H., J. S. Lee, et al. (2013). "Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer." *Eur J Cancer* 49(15): 3111-3121.
  38. Li, N., W. Ou, et al. (2014). "A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma." *Cancer*.
  39. Maruyama, R., Y. Nishiwaki, et al. (2008) Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 4244-4252 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0185
  40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2015. [www.nccn.org](http://www.nccn.org) [Dostęp 2015.04.02]
  41. Nintedanib. Charakterystyka Produktu Leczniczego [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document library/EPAR - Product Information/human/002569/WC500179970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf) [dostęp 27.02.2015]
  42. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). Stage IV NSCLC Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11> [Dostęp 2015.04.02]
-

43. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2014-r>. [Dostęp 2015.04.23]
44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) [http://www.bip.mz.gov.pl/data/assets/pdf\\_file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/data/assets/pdf_file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf) [Dostęp 2015.04.23]
45. P.M. Ellis, N. Coakley, R. Feld, S. Kuruvilla, Y.C. Ung and the Lung Disease Site Group (DSG) Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353> [Dostęp 2015.04.02]
46. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 124. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta124> [Dostęp 2014.11.21]
47. Popat S, Mellemgaard A, Fahrback K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, Griebisch I, Reck M. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol.* 2015;11(3):409-20.
48. Raport AOTM. Docetaksel w leczeniu II linii pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
49. Raport AOTM. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed) w ramach programu lekowego: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-1- C 34.0)" Analiza weryfikacyjna, 2014.
50. Reck M., Popat S., Reinmuth N., De Ruyscher D., Kerr K. M., Peters S. Primary lung cancer is the most common malignancy after non-melanocytic skin cancer, and the leading cause of human cancer deaths worldwide. This guidelines focuses on diagnosis, staging and risk assessment, treatment of stage IV NSCLC, treatment of oligometastatic NSCLC, and follow-up. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii27-iii39. [Dostęp 2015.04.02]
51. Reck, M., R. Kaiser, et al. (2014). "Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): A phase 3, double-blind, randomised controlled trial." *Lancet Oncol* 15(2): 143-155.
52. Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego



- Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl., we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/150/REK/RP\\_116\\_2\\_013\\_Iressa.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/REK/RP_116_2_013_Iressa.pdf) [dostęp 2014.11.17]
53. Rekomendacja nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg; Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/190/REK/RP\\_227\\_2\\_014\\_Alimta.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/190/REK/RP_227_2_014_Alimta.pdf) [dostęp 2014.11.17]
54. Rekomendacja nr 31/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 września 2010 r. w sprawie świadczenia gwarantowanego „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®) [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R49-2010-Alimta/R\\_31\\_2010\\_Alimta.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R49-2010-Alimta/R_31_2010_Alimta.pdf) [dostęp 2014.11.17]
55. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum\*” w I linii leczenia [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum\\_1L/R\\_31\\_2011\\_Docetaksel\\_I.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum_1L/R_31_2011_Docetaksel_I.pdf) [dostęp 2014.11.17]
56. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej "leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum" w I linii leczenia.
57. Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)” [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-47-2011-Tarceva\\_2L/R\\_36\\_2011\\_Tarceva.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-47-2011-Tarceva_2L/R_36_2011_Tarceva.pdf) [dostęp 2014.11.17]
58. Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w II linii i leczenia jako świadczenia gwarantowanego
-



- [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-49-2011-Iressa\\_2L/R\\_38\\_2011\\_Iressa\\_II.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-49-2011-Iressa_2L/R_38_2011_Iressa_II.pdf) [dostęp 2014.11.17]
59. Rekomendacja nr 92/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, w ramach programu lekowego Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/049/REK/RP\\_92\\_2012\\_Tarceva\\_erlotynib.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/049/REK/RP_92_2012_Tarceva_erlotynib.pdf) [dostęp 2014.11.17]
60. Rekomendacja nr 93/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278, w ramach programu lekowego Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/049/REK/RP\\_93\\_2012\\_Tarceva\\_erlotynib.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/049/REK/RP_93_2012_Tarceva_erlotynib.pdf) [dostęp 2014.11.17]
61. Rekomendacja nr 94/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 50 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, w ramach programu lekowego Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/049/REK/RP\\_94\\_2012\\_Tarceva\\_erlotynib.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/049/REK/RP_94_2012_Tarceva_erlotynib.pdf) [dostęp 2014.11.17]
62. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407-419.
63. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J. Clin. Jan 2013;63(1):11-30.
64. SMC Advice. Nintedanib (Vargatef) [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1027\\_15\\_nintedanib\\_Vargatef/nintedanib\\_Vargatef](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1027_15_nintedanib_Vargatef/nintedanib_Vargatef)
65. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia) [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum\\_1L/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_42\\_2011\\_docetaxel\\_NDRP\\_I.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum_1L/Stanowisko_RK_AOTM_42_2011_docetaxel_NDRP_I.pdf) [dostęp 2014.11.17]
66. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib (Tarceva®)” (w drugiej linii leczenia) [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-47-2011-Erlotinib\\_2L/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_47\\_2011\\_erlotynib\\_NDRP\\_I.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-47-2011-Erlotinib_2L/Stanowisko_RK_AOTM_47_2011_erlotynib_NDRP_I.pdf) [dostęp 2014.11.17]
-

- [1/R-47-2011-Tarceva 2L/Stanowisko RK AOTM 47 2011 Tarceva II.pdf](#) [dostęp 2014.11.17]
67. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/2011 z dnia 09 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-49-2011-Iressa 2L/Stanowisko RK AOTM 49 2011 Iressa II.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-49-2011-Iressa 2L/Stanowisko RK AOTM 49 2011 Iressa II.pdf) [dostęp 2014.11.17]
68. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)” [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R49-2010-Alimta/stanowisko RK AOTM 63 19 2010 pemetreksed Alimta.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R49-2010-Alimta/stanowisko RK AOTM 63 19 2010 pemetreksed Alimta.pdf) [dostęp 2014.11.17]
69. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) (EAN: 5909990334261) we wskazaniu: leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/049/SRP/U 29 331 121030 Stanowisko 102 Tarceva 25 30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/049/SRP/U 29 331 121030 Stanowisko 102 Tarceva 25 30.pdf) [dostęp 2014.11.18]
70. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) (EAN: 5909990334278) we wskazaniu: leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/049/SRP/U 29 332 121030 Stanowisko 103 Tarceva 100 30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/049/SRP/U 29 332 121030 Stanowisko 103 Tarceva 100 30.pdf) [dostęp 2014.11.18]
71. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) (EAN: 5909990334285) we wskazaniu: leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/049/SRP/U 29 333 121030 Stanowisko 104 Tarceva 150 30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/049/SRP/U 29 333 121030 Stanowisko 104 Tarceva 150 30.pdf) [dostęp 2014.11.18]
72. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/150/SRP/U 26 438 130909 Stanowisko 182 Iressa rak.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/SRP/U 26 438 130909 Stanowisko 182 Iressa rak.pdf) [dostęp 2014.11.17]
73. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 298/2014 z dnia 13 października 2014 r. w sprawie oceny leku Alimta 100 mg (pemetrexed) (EAN: 5909990080205) w ra-
-

- mach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetrekse dem (ICD-10 C 34.0)”  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/190/SRP/U\\_36\\_596\\_141013\\_stanowisko\\_298\\_Alimta\\_100\\_w\\_ref.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/190/SRP/U_36_596_141013_stanowisko_298_Alimta_100_w_ref.pdf) [dostęp 2014.11.17]
74. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 299/2014 z dnia 13 października 2014 r. w sprawie oceny leku Alimta 500 mg (pemetrexed) (EAN: 5909990009664) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetrekse dem (ICD-10 C 34.0)”  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/190/SRP/U\\_36\\_597\\_141013\\_stanowisko\\_299\\_Alimta\\_500\\_w\\_ref.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/190/SRP/U_36_597_141013_stanowisko_299_Alimta_500_w_ref.pdf) [dostęp 2014.11.17]
75. Steliarova-Foucher E, O’Callaghan, M., Ferlay, J., Masuyer, E., Comber, H., Bray, F., . European cancer observatory: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. International Agency for Research on Cancer; 2012 <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=18> [dostęp: 26.11.2014].
76. Sun, J. M., K. H. Lee, et al. (2012). "Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial." *Cancer* 118(24): 6234-6242.
77. Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Uchwala\\_RK\\_AOTM\\_29\\_09\\_2008\\_erlotynib\\_Tarceva.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Uchwala_RK_AOTM_29_09_2008_erlotynib_Tarceva.pdf) [dostęp 2014.11.17]
78. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia). Analiza weryfikacyjna. 2013.  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/150/AWA/150\\_AWA\\_OT\\_4351\\_11\\_IRESSA\\_rak\\_pluca\\_2013-08-30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/AWA/150_AWA_OT_4351_11_IRESSA_rak_pluca_2013-08-30.pdf)
79. Wrona A., Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009, tom 5, nr 6, 250–260.
80. Wrona A., Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 6: 407–417.
81. Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, Chen ZH, Yan HH, Song Y, Chen JH, Feng WN, Xu CR, Wang Z, Chen HJ, Zhong WZ, Liu YP, Wu YL. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. *Ann Oncol.* 2014 Dec;25(12):2385-91.
-