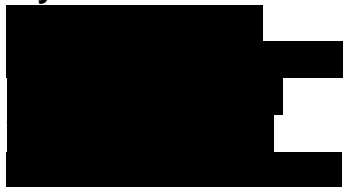


**ERLOTYNIB W I LINII
LECZENIA CHORYCH
NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO
RAKA PŁUCA Z POTWIERDZONĄ
MUTACJĄ EGFR**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.1

Wykonawca:



Autorzy:



Warszawa, 04 sierpnia 2012

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej [REDACTED]




Konflikt interesów:

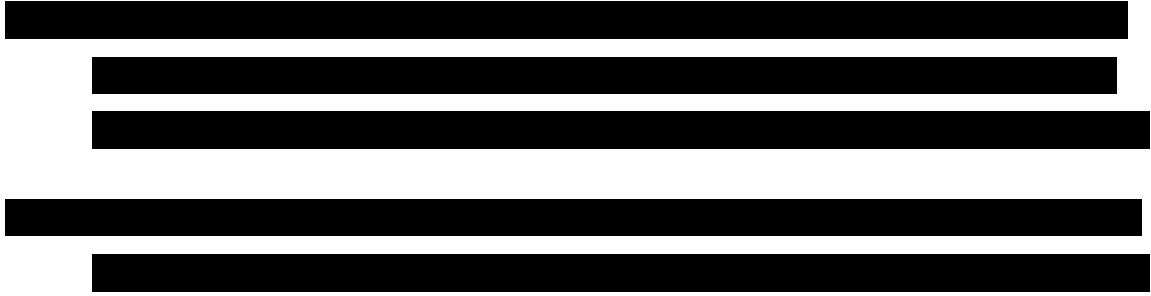
Raport wykonano na zlecenie Roche Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Streszczenie	8
1. Cel analizy	11
2. Metodyka analizy	11
3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Epidemiologia	13
3.4. Patomechanizm	15
3.5. Czynniki ryzyka	16
3.6. Objawy i rokowanie	16
3.7. Rozpoznanie	17
3.7.1. Zaawansowanie kliniczne	18
3.7.2. Stan sprawności	20
3.7.3. Diagnostyka laboratoryjna	22
3.8. Leczenie.....	23
3.8.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe	24
3.8.2. Zalecenia i rekomendacje polskie.....	34
3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	39
4. Interwencja – erlotynib	45
4.1. Działanie leku.....	45

4.2. Zarejestrowane wskazanie.....	45
4.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu.....	46
4.4. Działania niepożądane.....	46
5. Wybór komparatorów	47
	
6.1. Działanie leku.....	48
6.2. Zarejestrowane wskazanie.....	48
6.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu.....	48
6.4. Działania niepożądane.....	48
7. Analiza systemu refundacji.....	50
7.1. Sposób finansowania komparatora.....	50
7.2. Sposób finansowania erlotynibu	51
8. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz	52
8.1. Analiza kliniczna.....	52
8.2. Analiza ekonomiczna	52
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	54
9. Załączniki.....	55
9.1. Wyniki badania ankietowego.....	55
	
	



9.2. Spis tabel	77
10. Bibliografia	78

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
b/d	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – leczenie paliatywne
CCNS	ang. <i>Cancer Care Nova Scotia</i> – organizacja zapewniająca profilaktykę onkologiczną na terenie Nowej Szkocji w Kanadzie
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CTC-NCI	ang. <i>Common Toxicity Criteria National Cancer Institute</i> – skala toksyczności opracowana przez Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych
DDP	diamminedichloroplatinum (cisplatyna)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu, w literaturze ten sam skrót stosowany jest zarówno do genu jak i do jego produktu, czyli receptora nabłonkowego czynnika wzrostu
EGFR-vIII	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu wariant III
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
G	stopień toksyczności
HER1	receptor typu 1. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HTA	ang. <i>Health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IATO	ang. <i>Italian Association of Thoracic Oncology</i> – stowarzyszenie zrzeszające włoskich specjalistów z dziedziny onkologii klatki piersiowej
KRAS	ang. <i>V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza

Skrót	Rozwinięcie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OS	ang. <i>Overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCR	ang. <i>polimerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, rodzaj badań
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RTG	technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie (promieniowanie X)
SEOM	ang. <i>Spanish Society for Medical Oncology</i> – hiszpańskie towarzystwo onkologiczne
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest uzasadnienie decyzji dotyczącej objęcia finansowaniem ze środków publicznych zastosowania erlotynibu w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor* – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu), tj. u których test na obecność mutacji EGFR dał wynik dodatni.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego; określenie praktyki klinicznej obejmującej I linię leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania; wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej w zdefiniowanym wskazaniu oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej.

METODYKA

Analizę problemu decyzyjnego przeprowadzono w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych wyszukanych w następujących źródłach: elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wiedza ekspertów, wytyczne, zalecenia postępowania i polska praktyka kliniczna.

Dodatkowo w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

WYNIKI I WNIOSKI

Populację docelową stanowią chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u których test na obecność mutacji dał wynik dodatni i którzy nie byli uprzednio poddani chemioterapii lub terapii celowanej (I linia leczenia).

Na podstawie światowych wytycznych leczenia, zagranicznych i polskich rekomendacji oraz aktualnej praktyki klinicznej w Polsce stwierdzono, że potencjalną interwencją odpowiednią do porównania z erlotynibem w zdefiniowanej populacji docelowej jest ██████████

W analizie klinicznej, w ramach której zostanie wykonany przegląd systematyczny, zostanie prawdopodobnie porównana skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu ██████████. Możliwość wykonania porównania ocenianej interwencji i komparatora będzie uzależniona od odnalezionych dowodów naukowych.

Analiza ekonomiczna zostanie sporządzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego. W analizie tej wykonana zostanie ocena kosztów, wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których stwierdzono mutację EGFR. Ocena oraz porównanie opłacalności stosowania erlotynibu ██████████ zostanie przeprowadzona techniką analityczną kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności, w przypadku wykazania różnic w jakości życia pomiędzy ocenianymi technologiami. Jeżeli w analizie klinicznej wykazany zostanie brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych technologii, zostanie wykonana analiza minimalizacji kosztów. Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw finansowych, etycznych i społecznych dla płatnika związanych z objęciem finansowaniem ze środków publicznych terapii erlotynibem w I linii leczenia chorych na NDRP w ramach *Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”*. Analiza ta zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika

publicznego. Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *Health Technology Assessment* – Ocena Technologii Medycznych) jest uzasadnienie decyzji dotyczącej objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor* – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu), którzy nie byli uprzednio poddani chemioterapii lub terapii celowanej (I linia leczenia).

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie światowych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej.

2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, Charakterystyki Produktów Leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dodatkowo w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii klinicznej.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla erlotynibu stanowią chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u których test na obecność mutacji w genie EGFR dał wynik dodatni i którzy nie byli poddani chemioterapii lub terapii celowanej (chorzy w I linii leczenia).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest nowotworem złośliwym. Ze względu na morfologię, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia, nowotwory płuc można klasyfikować jako:

- typ niedrobnokomórkowy, będący przedmiotem analizy:
 - płaskonabłonkowy;
 - gruczolakorak;
 - gruczołowo-płaskonabłonkowy;
 - rak wielkokomórkowy;
 - rak olbrzymio- i wrzecionowato komórkowy;

- inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca;
- typ drobnokomórkowy, niebędący przedmiotem analizy;
- rzadkie nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc, również niebędące przedmiotem analizy [26, 46, 52, 54].

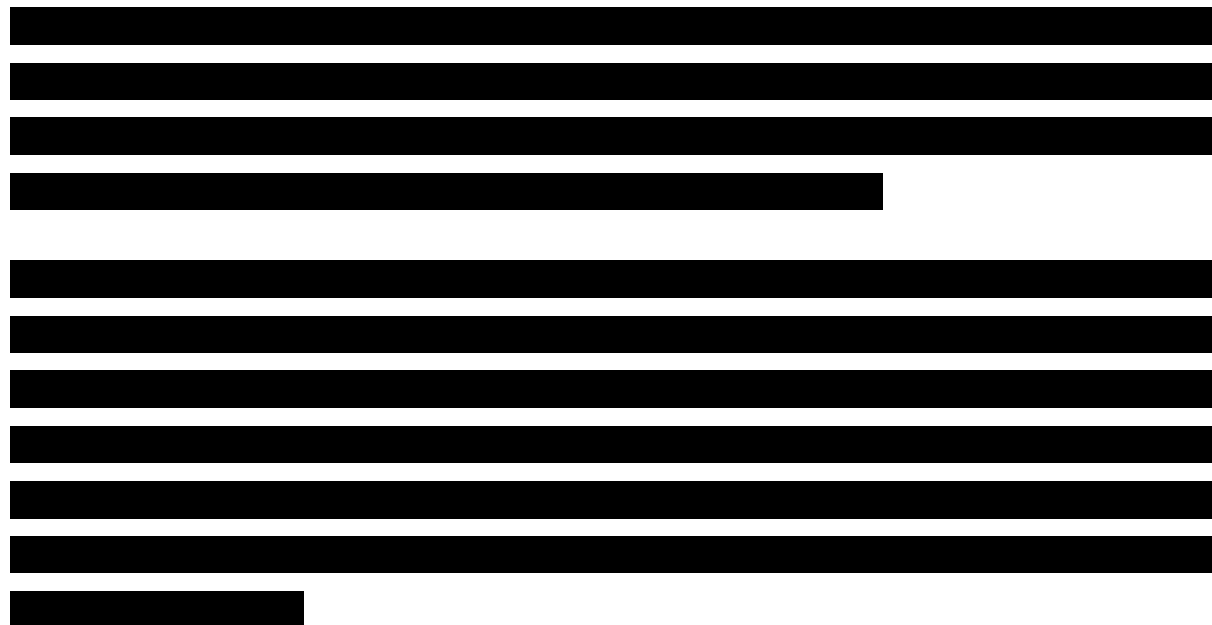
3.3. Epidemiologia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.4. Patomechanizm

Niedrobnokomórkowy rak płuca może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny (czynniki rakotwórcze) [23, 45, 54].

Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój niedrobnokomórkowego raka płuca to m.in. EGFR i KRAS (ang. *v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza).

Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest międzybłonową glikoproteiną składającą się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand oraz domeny wewnątrzkomórkowej. Domena wychodząca do wnętrza komórki posiada aktywność kinazy tyrozynowej, biorącej udział w fosforylacji tyrozyny i aktywującej szlak przekazu sygnału komórkowego. Przekazywanie sygnału poprzez EGFR w komórkach nowotworowych pobudza rozplętkowanie komórek guza, hamuje apoptozę oraz nasila angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów [23].

Najczęściej występującą mutacją naskórkowego czynnika wzrostu jest EGFR-vIII (mutacja aktywująca). Skutkiem tej mutacji jest powstanie nieprawidłowej formy receptora EGFR (EGFR-vIII) o mniejszej masie cząsteczkowej. EGFR-vIII z powodu utraty części domeny zewnątrzkomórkowej nie może przyłączyć ligandu, jednak

znajduje się w stanie ciągłej aktywacji pobudzając wzrost guza. Wykazano, że zarówno amplifikacja EGFR typu dzikiego (nie zmutowanego), jak i nadekspresja EGFR-vIII wiążą się z gorszym rokowaniem [50].

Innym znanym onkogenem przyczyniającym się do powstawania niedrobnokomórkowego raka płuca jest gen KRAS, kodujący białko charakteryzujące się aktywnością guanozynotrifosfatazy. Białko KRAS uczestniczy między innymi w przekazywaniu sygnału z aktywowanego genu EGFR, a mutacje w genie KRAS prowadzą do trwałej aktywacji białka KRAS. Oznacza to, że komórka nowotworowa staje się niezależna od sygnałów z EGFR [29, 57].

3.5. Czynniki ryzyka

Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na NDRP należą osoby palące (występowanie tego nowotworu jest bezpośrednio zależne od ekspozycji na karcynogeny zawarte w dymie tytoniowym), jak również takie, u których stwierdzono przypadki zachorowań na nowotwory w wywiadzie rodzinnym lub które są narażone na ekspozycję na przykład na azbest, nikiel, uran oraz radon. Palenie papierosów jest jednak główną przyczyną rozwoju nowotworu płuca. W znacznie mniejszym stopniu narażone są osoby palące cygara lub bierni palacze. Z powodu wysokiego odsetka mężczyzn palących tytoń, częściej chorują oni na ten nowotwór niż kobiety. Obserwuje się również stałą tendencję wzrostową liczby nowodiagnozowanych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, związaną ze wzrostem odsetka palących czynnie kobiet [12, 46, 54].

3.6. Objawy i rokowanie

Niedrobnokomórkowy rak płuca może przebiegać bezobjawowo. Jednak u większości chorych charakterystycznym objawem jest kaszel, często wraz z odkasztuszaniem wydzieliny. Również pojawienie się krwi w płwocinie może być objawem raka płuca.

Kolejnymi, pod względem częstości występowania, objawami NDRP są: duszność i ból, jako wynik naciekania guza na opłucną ścienną lub ścianę klatki piersiowej. Ból

może pojawić się również z powodu zatorowości płucnej lub zapalenia płuc. Naciekanie guza na sąsiednie struktury lub przerzuty do odległych narządów powodują szereg powikłań i zaburzeń metabolicznych. Rozwojowi nowotworu może towarzyszyć osłabienie oraz utrata wagi [28, 46, 54].

Wszystkie wymienione objawy nie są jednak specyficzne wyłącznie dla nowotworu płuca. Ponieważ od momentu pojawienia się pierwszych oznak choroby do postawienia diagnozy może minąć wiele czasu, nierzadko nowozdiagnozowane przypadki NDRP zaliczane są do III, a nawet IV stopnia zaawansowania choroby wg TNM (ang. *Tumor, Lymph Nodes, Metastasis* – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych). Jest to główną przyczyną złego rokowania chorych na NDRP, gdyż zaawansowane stadium choroby uniemożliwia podjęcie radykalnego (operacyjnego) leczenia [28, 46, 53].

W stadium miejscowo zaawansowanym odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 10% [28, 46, 53].

3.7. Rozpoznanie

Rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym [41].

U chorych na NDRP w celu ustalenia możliwości leczenia oceniane jest zaawansowanie kliniczne choroby nowotworowej wg klasyfikacji TNM oraz stan sprawności (ang. *performance status*) w skalach: Karnofsky'ego i ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych opracowana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych), nazywana także skalą WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) lub skalą Zubroda. Oprócz powyższych, w analizowanej grupie chorych przeprowadza się badania laboratoryjne w celu stwierdzenia mutacji genu EGFR [46, 52, 55].

3.7.1. Zaawansowanie kliniczne

Według klasyfikacji TNM [41] niedrobnokomórkowy rak płuca oceniany jest w 9-cio stopniowej skali: rak ukryty, stopień 0, I (A, B), II (A, B), III (A, B) oraz IV. System klasyfikacji TNM opisujący anatomiczną rozległość choroby opiera się na ocenie trzech składowych:

- **T** – wielkość/rozległość guza pierwotnego;
- **N** – brak lub obecność oraz rozległość przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych;
- **M** – brak lub obecność przerzutu odległego.

Klasyfikację TNM oraz stopnie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 2.

Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w nowotworze złośliwym oskrzela i płuca

Cecha		Charakterystyka
T	TX	Brak możliwości oceny ogniska pierwotnego lub istnienie guza udowodniona jedynie na podstawie obecności komórek nowotworu złośliwego w płwocinie lub popłuczynach oskrzelowych
	T0	Brak cech guza pierwotnego
	Tis	Rak <i>in situ</i>
	T1	Guz o średnicy ≤3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzela głównego
	T1a	Guz, którego największy wymiar nie przekracza 2 cm
	T1b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach od 2 do 3 cm
	T2	Największy wymiar guza > 3 cm i ≤7 cm lub obecność jakiegokolwiek z następujących cech: zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płucnej, towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, lecz nie zajmujące całego płuca
	T2a	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach od 3 do 5 cm włącznie
	T2b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach powyżej 5 do 7 cm
	T3	Guz o średnicy >7 cm, naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia, lub guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub oddzielny guz w tym samym płacie co guz pierwotny
	T4	Guz każdej wielkości naciekający którąkolwiek z wymienionych struktur: śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę główną lub oddzielny guz w innym płacie tego samego płuca co guz pierwotny

Cecha		Charakterystyka
N	NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
	N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
	N1	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych wnęki po stronie guza pierwotnego i w węzłach chłonnych wewnątrzplucnych, w tym z zajęciem węzła chłonnego przez bezpośrednie naciekanie
	N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych podostrogowych
	N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia, wnęki po stronie przeciwnej, do guza pierwotnego, w węzle chłonnym pod mięśniem pochyłym po stronie guza po stronie przeciwnej lub w węzle chłonnym nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej.
M	M0	Brak przerzutów odległych
	M1	Obecność przerzutów do odległych narządów
	M1a	Oddzielny guz (guzki) w płacie drugiego płuca; guz, któremu towarzyszą guzki w opłucnej lub wysięk w opłucnej lub w osierdziu, w którym są obecne komórki nowotworowe
	M1b	Odległe przerzuty

Źródło: opracowanie własne na podstawie [41]

Tabela 3.

Stopnie zaawansowania nowotworu złośliwego oskrzela i płuca

Stopień	Charakterystyka		
Rak ukryty	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, b, T2a, b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	każde T	N3	M0
IV	każde T	każde N	M1

Źródło: opracowanie własne na podstawie [41]

Określenie stopnia zaawansowania choroby powinno przebiegać z dokładnym wywiadem i badaniem chorego, pobraniem płwociny do badania cytologicznego, wykonaniem RTG (technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie (promieniowanie X)) i tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz

wykonaniem bronchoskopii. W przypadku podejrzenia przerzutów do węzłów chłonnych lub innych narządów wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego lub pozytonowej tomografii emisyjnej. Dopiero po dokładnym ustaleniu zasięgu choroby, a tym samym jej stadium zaawansowania można zaplanować leczenie [23, 46].

Przedmiotem analizy są chorzy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB – rak miejscowo zaawansowany oraz IV – rak uogólniony, u których stwierdzono mutację genu EGFR.

Zaawansowanie choroby w stopniu IIIB (T4, N2, M0) może charakteryzować się naciekami śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu krtaniowego wstecznego, przełyku, trzonu kręgu lub ostrogi głównej, bądź też obecnością oddzielnego guza (guzków) w innym płacie tego samego płuca co guz pierwotny. Ponadto, występują przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonnym) śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych (węzle chłonnym) podostrogowych. Nie występują jednak przerzuty odległe [41].

W stopniu IIIB zaawansowanie kliniczne choroby może charakteryzować się także obecnością guza pierwotnego definiowanego dowolnie od TX do T4, wówczas przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonnym) śródpiersia lub wnęki występują po stronie przeciwnej do guza pierwotnego, w węzle chłonnym pod mięśniem pochyłym lub nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej. Każde T, N3, M0 [41].

Z kolei rakiem uogólnionym nazywamy nowotwór w stopniu IV (każde T, każde N, M1), gdzie guz pierwotny oraz regionalne węzły chłonne mogą być zdefiniowane dowolnie (TX-T4 oraz NX-N3) przy obecnym przerzucie odległym [41].

3.7.2. Stan sprawności

Stan sprawności chorych na nowotwór oceniany jest za pomocą skal: Karnofsky'ego oraz ECOG. Na podstawie wyników w powyższych skalach oceniana jest możliwość

zastosowania chemioterapii, konieczność dostosowania dawek, a w badaniach klinicznych oceniana jest jakość życia chorych [46, 55].

Skala Karnofsky'ego przedstawiona jest w procentach, 0% oznacza zgon, natomiast 100% brak jakichkolwiek objawów choroby. Skalę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Skala sprawności Karnofsky'ego

Stopień sprawności (%)	Definicja
100	Brak objawów choroby
90	Chory jest zdolny do normalnego funkcjonowania, obecnych kilka objawów choroby
80	Chory jest zdolny do normalnej aktywności, jednak z pewną trudnością, obecne niektóre objawy choroby
70	Chory może dbać o siebie samodzielnie, jednak nie jest zdolny do normalnej aktywności lub pracy
60	Chory wymaga pomocy, może samodzielnie sprostać tylko najbardziej osobistym potrzebom
50	Chory często wymaga pomocy oraz opieki medycznej
40	Chory jest niepełnosprawny, wymaga szczególnej opieki i pomocy
30	Znaczny stopień niepełnosprawności, chory wymaga przyjęcia do szpitala nie ma jednak ryzyka zgonu
20	Bardzo zły stan chorego, wymaga pilnego przyjęcia do szpitala, konieczne są środki wspomagające lub leczenie
10	Agonia, szybko postępująca choroba, nasilenie procesów prowadzących do zgonu
0	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie [55]

Stan sprawności chorych oceniany jest także w 6-cio stopniowej skali ECOG, której charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Skala sprawności ECOG

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

Stopień sprawności	Definicja
4	Obecne objawy choroby; chory przebywa cały czas w łóżku, całkowita niepełnosprawność, chory jest niezdolny do samodzielnej opieki
5	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie [46]

3.7.3. Diagnostyka laboratoryjna

Występowaniu NDRP (ale również innym nowotworom) często towarzyszy mutacja w genie EGFR [45, 57].

Mutacje genu EGFR mogą być wykrywane za pomocą testów immunohistochemicznych, techniką FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) lub przy użyciu reakcji PCR (ang. *polimerase chain reaction*, reakcja łańcuchowa polimerazy) [18].

Technika PCR polega na wielokrotnej amplifikacji wybranego odcinka DNA przy użyciu mieszaniny zawierającej wszystkie niezbędne enzymy (w tym polimerazę rozplatającą podwójną nić DNA, dołączającą nukleotydy na zasadzie komplementarności do istniejącej nici itd.), nukleotydy oraz substancje stabilizujące i inne charakterystyczne dla poszczególnych typów reakcji składniki. Wielokrotne podgrzewanie i ochładzanie mieszaniny reakcyjnej prowadzi do uzyskania wiernych kopii interesującego odcinka, w ilości pozwalającej na dalszą obróbkę. Kolejnym krokiem po uzyskaniu produktu PCR może być jego sekwencjonowanie, wykonywane z reguły w celu określenia miejsca występowania i typu mutacji, co służy z reguły stwierdzeniu chorób genetycznych lub określeniu ryzyka wystąpienia schorzeń o podłożu genetycznym (obecność markerów) [51].

Za pomocą techniki FISH możliwe jest m.in. określenie liczby kopii genu EGFR, wykrycie mikrodelecji czy badanie struktury i organizacji chromosomów. Metoda ta polega na tworzeniu dwuniciowych kompleksów pomiędzy specjalnie przygotowaną (wyznakowaną) sondą molekularną a badanym, jednolicowym fragmentem DNA lub RNA (zgodnie z regułą komplementarności) [51].

Podczas oceny nowotworu wykonywanej techniką FISH otrzymywane są wyniki tzw.:

- „negatywne” (czyli takie, w których zaobserwowano brak lub niewielkie zwielokrotnienie liczby kopii genu): charakteryzujące się obecnością co najmniej 4 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród mniej niż 40% zbadanych komórek;
- „pozytywne” (czyli takie, w których obecne jest zwielokrotnienie liczby kopii genu): charakteryzujące się występowaniem co najmniej 4 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród co najmniej 40% komórek lub z „amplifikacją genu” (wyniki charakteryzowane przez wąskie klastry genetyczne oraz stosunek liczby kopii genu do liczby chromosomów na komórkę wynoszący co najmniej 2; lub powyżej 15 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród co najmniej 10% komórek [20]).

Kilka głównych badań klinicznych odnosi wynik oceny tkanki nowotworowej dokonanej w oparciu o przedstawiony system do wyników leczenia przy wykorzystaniu EGFR-TKI. Wszystkie podkreślają klinicznie istotną korzyść zastosowania takiej interwencji wśród osób, u których stwierdzono zwielokrotnioną liczbę kopii genu EGFR [20].

3.8. Leczenie

W niniejszym rozdziale, opisie leczenia, przedstawiono dane i informacje dotyczą przedmiotu analizy, czyli I linii leczenia.

U co najmniej 60% chorych w momencie diagnozy NDRP stwierdza się zaawansowane stadium choroby (według klasyfikacji TNM stopień IIIB i IV). U osób tych przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego (wycięcie guza) lub radykalnej radioterapii nie jest już możliwe. Podstawową metodą leczenia pozostaje wtedy chemioterapia oparta na schematach dwulekowych, zawierających pochodną platyny w skojarzeniu z jednym z leków nowej generacji (winorelbiną, paklitakselem). Postępowanie takie nazywane jest chemioterapią I linii leczenia [22, 24].

Ponadto, w I linii leczenia u chorych na NDRP ze zdiagnozowaną mutacją genu EGFR stosowana jest terapia celowana inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) – **gefitynibem**, którego mechanizm działania polega na hamowaniu procesu fosforylacji w obrębie wewnętrznej domeny receptora EGFR [24].

Stosowanie TKI (gefitynibu lub **erlotynibu**) jest korzystniejsze u chorych, u których wykryto aktywujące mutacje genu EGFR, zwiększoną liczbę kopii tego genu oraz u tych, u których nie występuje mutacja KRAS [22]. Ponadto, ważnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania odpowiedzi na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej jest brak narażenia na dym tytoniowy, a także w mniejszym stopniu: rasa żółta, płeć żeńska oraz histologiczny typ nowotworu (gruczolakorak) [24].

3.8.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii I linii chorych na NDRP:

[REDACTED]

[REDACTED] 6 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 8 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7

[REDACTED]

[REDACTED]







W trzech dokumentach spośród wszystkich odnalezionych brak jest informacji odnośnie I linii leczenia chorych ze stwierdzoną mutacją w genie EGFR. Są to: oparte o przegląd systematyczny zalecenia [REDACTED] dotyczące leczenia NDRP w stadium zaawansowania IIIB, oraz wytyczne [REDACTED]. Erlotynib jako opcja terapeutyczna w populacji chorych na NDRP z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR zalecany jest przez najnowsze wytyczne [REDACTED], natomiast gefitynib wymieniony został w zaleceniach: [REDACTED]. W wytycznych [REDACTED] (odnośnie IV. stopnia zaawansowania) podano informację o możliwej terapii lekami z grupy EGFR-TKI. Powyższe wytyczne, z wyjątkiem [REDACTED], zostały opracowane przed rejestracją erlotynibu do stosowania w I linii leczenia.

Odnalezione wytyczne przedstawiają spójny obraz możliwości terapeutycznych, zależnych między innymi od wieku, stopnia zaawansowania choroby czy stanu sprawności chorego, jak również typu histologicznego nowotworu. Poza informacjami







na temat możliwości leczenia chorych z mutacjami genu EGFR przy użyciu leków z grupy EGFR-TKI w dwóch dokumentach [REDACTED] znajdują się zalecenia potwierdzające zasadność stosowania chemioterapii dwulekowej (a nie trójlekowej).

Przez wzgląd na różnice w typie histologicznym rozpoznanego nowotworu wyróżnia się kilka różnych możliwości terapeutycznych. Zalecenia dotyczące zastosowania poszczególnych schematów, w zależności od stwierdzonego typu histologicznego nowotworu, wydane przez [REDACTED], wynikają ze stwierdzonej klinicznie wyższej skuteczności i obniżonej toksyczności proponowanej interwencji w leczeniu nowotworu danego typu.

Szczegółowe informacje na temat zalecanych przez poszczególne organizacje schematów postępowania leczniczego znajdują się w poniższej tabeli.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	dotyczące chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR	dotyczące chorych z ujemnym lub nieznanym wynikiem testu na obecność mutacji EGFR
 8		
		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	dotyczące chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR	dotyczące chorych z ujemnym lub nieznanym wynikiem testu na obecność mutacji EGFR
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	dotyczące chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR	dotyczące chorych z ujemnym lub nieznanym wynikiem testu na obecność mutacji EGFR
 7		
		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	dotyczące chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR	dotyczące chorych z ujemnym lub nieznanym wynikiem testu na obecność mutacji EGFR
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6, 7, 8, 13, , 15, 17, 32, 33, 34, 37, 40]

Dodatkowo, odnaleziono dokumenty opisujące rekomendacje dla leków stosowanych
w I linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Szczegółowe podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych dokumentach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7.
Podsumowanie rekomendacji dotyczących leków stosowanych w I linii leczenia chorych na NDRP

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja	
	pozytywna	negatywna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] 9	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [9, 35, 36, 38, 47, 48, 49]

3.8.2. Zalecenia i rekomendacje polskie

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych polskich organizacji zrzeszających lekarzy pulmonologów i onkologów odnaleziono również następujące dokumenty:

- Zalecenia *Polskiej Unii Onkologii (PUO)* z 2011 roku, dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych płuca i opłucnej [26];
- Zalecenia *Grupy Ekspertów* z 2010 roku, dotyczące systemowego leczenia chorych na NDRP [21].

W najnowszych wytycznych PUO z 2011 roku u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością mutacji w genie EGFR zaleca się zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR: gefitynibu w dawce dobowej 250 mg lub erlotynibu w dawce dobowej 150 mg.

Według zaleceń PUO leczenie NDRP w stopniu zaawansowania IIIB polega na podawaniu różnego rodzaju chemioradioterapii (leczenie sekwencyjnej lub jednoczesne), natomiast w IV stopniu zaawansowania opcje terapeutyczne obejmują paliatywną: chemioterapię i radioterapię, leczenie objawowe lub leczenie chirurgiczne (w szczególnych sytuacjach klinicznych).

Zalecenia PUO wnikliwie opisują możliwość zastosowania jednoczesnej lub sekwencyjnej chemioradioterapii. Przy czym pozostają w zgodzie z przedstawionymi powyżej dokumentami opublikowanymi przez organizacje międzynarodowe odnośnie stosowania schematów dwulekowych oraz przewagi terapeutycznej cisplatyny nad karboplątiną (dopuszczają zastosowanie tej ostatniej jedynie w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny).

Dokument opracowany przez *Grupę Ekspertów* opisuje terapię w grupie chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV i stopniu sprawności od 0 do 1 (w wybranych przypadkach do 2), u których nie stwierdzono innych chorób, których przebieg mógłby ograniczać zaplanowaną terapię. W codziennej praktyce rzadko spotyka się chorych spełniających wszystkie te kryteria, jednak zaproponowane

schematy terapeutyczne wyznaczają aktualny kierunek działania w systemowym leczeniu chorych na NDRP. Standardem jest schemat dwulekowy składający się z cisplatyny i leku trzeciej generacji (tj. winorelbiny, gemcytabiny, paklitakselu, docetakselu i pemetreksedu). U chorych na niepłaskonabłonkowy typ NDRP zalecane jest podawanie cisplatyny z pemetreksedem, natomiast u osób starszych chemioterapia wielolekowa. Monoterapia jest zalecana tylko u wybranych chorych w stanie sprawności równym 2 [21].

Zarówno według zaleceń PUO jak i *Grupy Ekspertów* chorym można podać 4 cykle chemioterapii (a w przypadku utrzymującej się i postępującej odpowiedzi przedłużyć leczenie o 2 dodatkowe cykle).

Szczegółowe podsumowanie odnalezionych zaleceń przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8.
Wytyczne organizacji polskich dotyczące I linii leczenia chorych na NDRP

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	dotyczące chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR	dotyczące chorych z ujemnym lub nieznanym wynikiem testu na obecność mutacji EGFR
PUO 2011 [26]	W leczeniu uogólnionego NDRP u chorych z rozpoznaniem gruczolaka rakowego i obecnością mutacji w genie EGFR zaleca się zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • erlotynibu; • gefitynibu 	W stopniu zaawansowania IIIB: <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesna chemioradioterapia (w specjalistycznych ośrodkach mających możliwości leczenia powikłań) u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową; • u chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej chemioradioterapii można rozważyć podanie 2-3 cykli chemioterapii przed radioterapią; • radykalne napromienianie stosowane wyłącznie (gdy przeciwwskazania do chemioradioterapii) lub w skojarzeniu z chemioterapią; • w równoczesnej chemioradioterapii: schematy z cisplatyną i etopozydem lub winorelbina; • w chemioterapii sekwencyjnej: schematy z cisplatyną i etopozydem, winorelbina, docetakselem, paklitakselem lub gemcytabina (gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z radioterapią); • przy bezwzględnych przeciwwskazaniach do stosowania cisplatyny dopuszczalne zastosowanie karboplatyny; • kolejne cykle chemioterapii należy powtarzać w 21-dniowych odstępach
		w stopniu zaawansowania IV: <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia paliatywna: <ul style="list-style-type: none"> ○ przy zastosowaniu cisplatyny w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed); ○ karboplatyna w skojarzeniu z wymienionymi powyżej lekami jedynie w grupie chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny; ○ schemat cisplatyna + pemetreksed u chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą płaskonabłonkowego raka;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	dotyczące chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR	dotyczące chorych z ujemnym lub nieznanym wynikiem testu na obecność mutacji EGFR
		<ul style="list-style-type: none"> ○ liczba cykli zależna od skuteczności i tolerancji (badania kontrolne nie później niż po podaniu drugiego cyklu chemioterapii), ale nie powinna z reguły przekraczać 3-4 cykli, u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można podać dodatkowo 2 cykle; ○ monoterapia w przypadku przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny i u chorych starszych oraz w stanie obniżonej sprawności (stopień 2. wg WHO); • radioterapia paliatywna: <ul style="list-style-type: none"> ○ w warunkach terapii megawoltowej, z objęciem guza pierwotnego i zajętych węzłów chłonnych; ○ wskazana przy objawowych przerzutach do ośrodkowego układu nerwowego lub kości; • leczenie objawowe; • leczenie chirurgiczne (w szczególnych sytuacjach klinicznych) u chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub ośrodkowym układzie nerwowym
Grupa Ekspertów 2010 [21]	• b/d	<p>W grupie chorych o stopniu zaawansowania IIIB lub IV; w stopniu sprawności od 0 do 1 (u wybranych chorych do 2); z niewielkim ubytkiem masy ciała; przy braku współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie zaplanowanej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy dwulekowe składające się z cisplatyny i leku trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed); • maksymalnie do 4 cykli chemioterapii (za wyjątkiem chorych, z postępującą odpowiedzią - w takich przypadkach dopuszczalne podanie 2 dodatkowych cykli); • schemat cisplatyna + pemetreksed u chorych na niepłaskonabłonkowy typ NDRP; • chemioterapia wielolekowa (w tym schematy nie zawierające związków platyny) u chorych powyżej 70 lat i w stanie sprawności od 0 do 1; • monoterapia u wybranych chorych w stanie sprawności 2

Źródło: opracowanie własne [21, 26]

Odnaleziono również rekomendacje Prezesa polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dotyczące leków stosowanych w I linii leczenia chorych na NDRP.

Substancje czynne: gefitynib [4] i pemetreksed [2] uzyskały pozytywną opinię Prezesa AOTM, natomiast docetaksel [3] negatywną. Gefitynib został uznany za terapię, którą należy finansować w ramach *Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”* u chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność aktywującej mutacji EGFR. Natomiast pemetreksed, zgodnie z rekomendacją, powinien być stosowany w leczeniu NDRP typu wielkokomórkowego lub gruczolakoraka w schemacie z cisplatyną w ramach *Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”*.

Szczegółowe podsumowanie informacji zawartych w poszczególnych rekomendacjach znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Rekomendacje AOTM dotyczące leków stosowanych w I linii leczenia chorych na NDRP

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Oceniana interwencja	Rekomendacje
AOTM 2011 [2, 3, 4]	Pozytywne	
	gefitynib	<ul style="list-style-type: none"> zaklasyfikowany jako świadczenie gwarantowane; u chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, gdyż wykazuje u nich wyższą skuteczność pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a jego stosowanie wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż terapie wykorzystujące schematy dwulekowe
	pemetreksed	<ul style="list-style-type: none"> włączony do <i>Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”</i>; w schemacie z cisplatyną w I linii leczenia chorych na NDRP typu wielkokomórkowego lub gruczolakoraka

		Negatywne
	docetaksel	<ul style="list-style-type: none"> • schematy chemioterapii z docetakselem w I linii leczenia chorych na NDRP nie wykazują istotnej przewagi nad innymi dostępnymi terapiami stosowanymi w I linii leczenia; • docetaksel powoduje wystąpienie poważnych działań niepożądanych (m.in. neutropenii); • utrzymanie finansowania docetakselu w I linii leczenia chorych na NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego

Źródło: opracowanie własne na podstawie [2, 4, 3]

3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce leczenia chorych na NDRP przedstawiono na podstawie opisu *Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”* oraz wyników badania ankietowego.

3.8.3.1. Program lekowy

Z uwagi na przedmiot niniejszego opracowania przedstawione zostaną jedynie informacje dotyczące I linii leczenia, w której zalecanymi do stosowania są:

- gefitynib;
- pemetreksed.

Jedynym lekiem, spośród ujętych w Programie, zalecanym u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR w I linii leczenia chorych na NDRP jest gefitynib. Zgodnie z założeniami *Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”* gefitynib powinien być przyjmowany 1 raz dziennie w ciągu 28-dniowego cyklu leczenia.

Do Programu kwalifikowani są chorzy w wieku powyżej 18 lat w stopniu zaawansowania IIIB i IV oraz stanie sprawności od 0 do 1, u których stwierdzono mieralne zmiany nowotworowe. Chorzy nie mogą mieć stwierdzonych współistniejących, poważnych chorób (szczegółowo wymienionych w załączniku do rozporządzenia) i przerzutów do OUN (ośrodkowy układ nerwowy) oraz bez ograniczeń (tj. przeciwwskazań klinicznych i stanów fizjologicznych jak okres ciąży czy karmienia, które mogłyby ulec zaburzeniu w związku z terapią) mogą przyjmować

odpowiednią interwencję. Warunkiem kwalifikacji do Programu są również prawidłowe wyniki testów określających czynność układu krwiotwórczego, nerek oraz wątroby.

Do terapii gefitynibem kwalifikowani są chorzy z rozpoznaniem gruczolakoraka (lub nowotworu charakteryzującego się dominacją tego typu komórek) oraz potwierdzoną mutacją genu EGFR w eksonie 19 lub 21.

Natomiast do terapii pemetreksedem włączani mogą być chorzy z rozpoznaniem gruczolakorakiem, rakiem wielkokomórkowym lub nowotworem z przewagą wymienionych typów, bez przeciwwskazań do stosowania cisplatyny oraz witamin B₁₂ i kwasu foliowego.

Każdy chory kwalifikowany do terapii konkretną substancją musi spełniać wszystkie kryteria łącznie (wspólne, dotyczące ogólnych wskaźników stanu zdrowia oraz charakterystyczne, wyszczególnione dla danego rodzaju terapii).

Szczegółowy sposób podawania poszczególnych substancji oraz kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w ramach Programu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10
Kryteria kwalifikacji chorych oraz interwencje stosowane w I linii leczenia w ramach Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

Substancja czynna	Kryteria kwalifikacji do terapii	Schemat terapii
Gefitynib	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego; • potwierdzona mutacja genu EGFR w eksonie 19 lub 21; • zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemio terapii lub radioterapii) albo IV; • zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; • w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania; • nieobecność 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; • wiek powyżej 18 roku życia; • sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; • 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); • prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: -liczba granulocytów większa lub równa $1\ 500/\text{mm}^3$, -liczba trombocytów większa lub równa $100\ 000/\text{mm}^3$; • prawidłowa czynność nerek: -stężenie kreatyniny nie przekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, -klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; • prawidłowa czynność wątroby: -stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, -aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecana dawka dobową gefitynibu wynosi 250 mg (1 tabletkę) i powinna być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie o tej samej porze dnia. 2. Każdy cykl leczenia obejmuje 28 dni – 28 tabletek

Substancja czynna	Kryteria kwalifikacji do terapii	Schemat terapii
	związanego z przerzutami w wątrobie; <ul style="list-style-type: none"> • brak przeciwwskazań do stosowania leku (np. nadwrażliwość na lek, ciąża i karmienie piersią, inne określone w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>); • wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie	
Pemetreksed	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych; • zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemio terapii lub radioterapii) albo IV; • zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; • w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania; • wiek powyżej 18 roku życia; • sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; • nieobecność 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; • 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); • prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: -liczba granulocytów większa lub równa $1\ 500/\text{mm}^3$, -liczba trombocytów większa lub równa $100\ 000/\text{mm}^3$; • prawidłowa czynność nerek: -stężenie kreatyniny nie przekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, -klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; • prawidłowa czynność wątroby: -stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecana dawka wynosi $500\ \text{mg}/\text{m}^2$ powierzchni ciała. 2. Podanie leku obejmuje 10-minutowy wlew dożylny w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. 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. 4. W celu ograniczenia objawów toksyczności choroby otrzymujący pemetreksed powinni również otrzymywać suplementację witaminową: <ol style="list-style-type: none"> a) kwas foliowy lub produkt zawierający ten związek: -codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu w dawce od 350 do 1 000 mikrogramów doustnie, -w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu – co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1 000 mikrogramów doustnie; b) witamina B12:

Substancja czynna	Kryteria kwalifikacji do terapii	Schemat terapii
	<p>-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;</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak przeciwwskazań do stosowania leku (np. nadwrażliwość na lek, ciąża i karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego); • brak przeciwwskazań do stosowania cis platyny (lek stosowany w skojarzeniu z pemetrekselem); • brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B₁₂. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p>	<p>-w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu – 1 000 mikrogramów domięśniowo,</p> <p>-co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni – 1 000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu.</p> <p>5. Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia obejmuje wyłącznie schemat z cisplatyną podawana w dawce 75 mg/m², w 2-godzinnym wlewie, 30 minut po zakończeniu podawania pemetreksedu, w pierwszym dniu każdego cyklu co 21 dni.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.* [39]

3.8.3.2. Wyniki badania ankietowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Interwencja – erlotynib

Erlotynib jest substancją czynną produktu leczniczego Tarceva® [12]. Produkt ten został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 19 września 2005 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Produkt jest dostępny w postaci tabletek zawierających 25, 100 i 150 mg erlotynibu w postaci chlorowodoru erlotynibu [12].

Erlotynib, według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej ATC należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L 01 XE 03 [12].

4.1. Działanie leku

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (receptora typu 1. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, HER1) [12]. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR, co prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci [12].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Erlotynib zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [12] wskazany jest w:

- leczeniu pierwszego rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR;
- monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lub na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których nastąpiła

stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny;

- leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii;
- leczeniu chorych na raka trzustki z przerzutami, w skojarzeniu z gemcytabiną [12].

4.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu

Przed zastosowaniem produktu Tarceva® w leczeniu pierwszego rzutu chorych na zaawansowany lub z przerzutami NDRP, którzy nie przyjmowali chemioterapii, należy wykonać badanie na obecność mutacji EGFR [12].

Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku [12].

4.4. Działania niepożądane

W otwartym, randomizowanym badaniu ML 20650, przeprowadzonym z udziałem 154 chorych, u 75 pacjentów oceniano bezpieczeństwo produktu Tarceva® jako leku pierwszego rzutu u chorych na NDRP z mutacją aktywującą EGFR [12].

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi obserwowanymi u tych chorych były wysypka i biegunka (we wszystkich stopniach, odpowiednio 80% i 57%); większość z tych reakcji była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie wymagała interwencji. Wysypka i biegunka w 3. stopniu nasilenia wystąpiły, odpowiednio, u 9% i 4% pacjentów. Nie zaobserwowano przypadków wysypki ani biegunki w 4. stopniu nasilenia. Wysypka i biegunka były przyczyną odstawienia erlotynibu u 1% pacjentów. Zmiany dawkowania (przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki) z powodu wysypki wymagało 11% pacjentów, a z powodu biegunki — 7% pacjentów [12].

5. Wybór komparatorów

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

7. Analiza systemu refundacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 12.

7.2. Sposób finansowania erlotynibu

Obecnie erlotynib nie jest finansowany w I linii leczenia chorych na NDRP.

Lek ten refundowany jest w II linii leczenia u chorych na NDRP w ramach *Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”* [39].

8. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo erlotynibu oraz [REDACTED]

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [5] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [19]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, rodzaj badań):

- **populacja:** chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami oraz dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, wcześniej nie poddani chemioterapii lub terapii celowanej;
- **interwencja:** erlotynib;

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), jakość życia chorych (QoL, ang. *quality of life*), jak również czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa;
 - **metodyka:** badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej

i ocena bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; w przypadku braku badań „*head-to-head*” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania erlotynibu w I linii leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca powinna być ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Tarceva[®] w porównaniu [REDACTED]

W analizie ekonomicznej dokonana zostanie ocena kosztów wynikających ze zużycia zasobów związanych z I linią leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją genu EGFR. Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta.

Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależy będzie od dowodów naukowych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Jeżeli na podstawie tych dowodów możliwa będzie ocena różnic w skuteczności pomiędzy erlotynibem i wskazanym komparatorem, kalkulacja opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-efektywności i/lub kosztów-użyteczności w przypadku wykazania różnic w jakości życia. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie współczynników efektywności-kosztów (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności) i/lub użyteczności-kosztów (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności) lub wskazanie technologii dominującej. Jeżeli w analizie klinicznej wykazany zostanie brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych technologii, w analizie zostanie wykonana analiza minimalizacji kosztów.

Istotnym elementem analizy ekonomicznej będzie analiza wrażliwości, która zostanie przeprowadzona dla parametrów mających istotny wpływ na wynik oraz dla tych

danych wejściowych do modelu, których oszacowanie będzie wiązało się z niepewnością lub ograniczeniami.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu erlotynibu w I linii leczenia chorych na NDRP z mutacją EGFR. Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata zgodnie z Wytocznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

Populację braną pod uwagę w analizie wpływu na budżet powinni stanowić wszyscy chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w I linii leczenia, u których test na obecność mutacji EGFR dał dodatni wynik. Wielkość tej populacji zostanie oszacowana na podstawie informacji uzyskanych od klinicystów oraz danych epidemiologicznych.

W analizie wpływu na budżet uwzględnione zostaną scenariusze: „istniejący” i „nowy”. Scenariusz „istniejący”, zakładał będzie, że erlotynib nie jest finansowany ze środków publicznych w I linii leczenia chorych na NDRP. W scenariuszu „nowym” przyjęta zostanie natomiast sytuacja, w której substancja ta jest finansowana z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”*. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony zostanie jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

W przypadku wykazania kosztów w perspektywie płatnika publicznego związanych z podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania erlotynibu w I linii leczenia chorych na NDRP w ramach *Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”* przeprowadzona zostanie analiza racjonalizacyjna.

9. Załączniki

9.1. Wyniki badania ankietowego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5 6 7 8 9

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Lp	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Data badania	Wzrost	Ciężar ciała
1	[REDACTED]	-	[REDACTED]		
2	[REDACTED]				
3	[REDACTED]	-	-		
4	[REDACTED]				
5	[REDACTED]	-	[REDACTED]		
6	[REDACTED]	-	[REDACTED]		

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			■		
[Redacted]			■		
[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted] [Redacted]	■	■		
[Redacted]	[Redacted] [Redacted]	■	[Redacted]		
[Redacted]			■		
[Redacted]					

[Redacted]

[Redacted]

9.2. Spis tabel

Tabela 1. Zachorowalność i umieralność w ciągu 2009 roku w Polsce	14
Tabela 2. Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w nowotworze złośliwym oskrzela i płuca	18
Tabela 3. Stopnie zaawansowania nowotworu złośliwego oskrzela i płuca	19
Tabela 4. Skala sprawności Karnofsky'ego	21
Tabela 5. Skala sprawności ECOG	21
Tabela 6. Wytyczne dotyczące I linii leczenia chorych na NDRP	27
Tabela 7. Podsumowanie rekomendacji dotyczących leków stosowanych w I linii leczenia chorych na NDRP	33
Tabela 8. Wytyczne organizacji polskich dotyczące I linii leczenia chorych na NDRP	36
Tabela 9. Rekomendacje AOTM dotyczące leków stosowanych w I linii leczenia chorych na NDRP	38
Tabela 10 Kryteria kwalifikacji chorych oraz interwencje stosowane w I linii leczenia w ramach <i>Programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”</i>	41

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]