



Agencija za kvalitetu i  
akreditaciju u zdravstvu  
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

**Afatinib, erlotinib, gefitinib, krizotinib i pemetreksed u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica (engl. Afatinib, erlotinib, gefitinib, crizotinib and pemetrexed in patients with non-small-cell lung cancer, NSCLC): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 12/2015.**

Svibanj 2015. godine

Naziv: Afatinib, erlotinib, gefitinib, krizotinib i pemetreksed u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica (engl. Afatinib, erlotinib, gefitinib, crizotinib and pemetrexed in patients with non-small-cell lung cancer, NSCLC): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 12/2015.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: dr. sc. Mirjana Huić\*, dr. med., mr. sc. Romana Tandara Haček, dr. med., Maja Boban, mag. psych. Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, \*E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/baza>

*Citirati kao:* Huić M., Tandara Haček R., Boban M. Afatinib, erlotinib, gefitinib, krizotinib i pemetreksed u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica (engl. Afatinib, erlotinib, gefitinib, crizotinib and pemetrexed in patients with non-small-cell lung cancer, NSCLC): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 12/2015. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, svibanj 2015.

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

## Sadržaj

<b>Sažetak</b>	5
<b>I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj</b>	10
<b>II Procjena zdravstvene tehnologije: Afatinib, erlotinib, gefitinib, krizotinib i pemetreksed u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica</b>	12
1. Uvod i metode	12
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	13
2.1. Karcinom pluća	13
2.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu	14
2.3. Karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC)	18
2.4. Karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC)	18
2.4.1. Podjela NSCLC karcinoma temeljem prisustva odnosno odsustva određenih mutacija	19
2.5. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica	23
3. Opis zdravstvene tehnologije: Primjena afatiniba, erlotiniba, gefitiniba, krizotiniba i pemetrekseda u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica	24
3.1. Erlotinib	25
3.2. Gefitinib	27
3.3. Afatinib	28
3.4. Krizotinib	29
3.5. Pemetreksed	30
3.6. Procjena ciljne populacije s aktivnim EGFR i ALK pozitivnim mutacijama	33
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	35
4.1. Sustavni pregled s/bez meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja	35
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	38
4.3. Studije u tijeku	42
5. Troškovi i ekonomske analize	43
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	43
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	45
5.3. Hrvatska	47

6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	48
6.1. Organizacijski aspekti	48
6.1.1. Smjernice i preporuke međunarodnih profesionalnih stručnih društava	48
6.2. Etički aspekti	56
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	58
8. Zaključak i preporuke	67
9. Literatura	69
<b>Dodatak I</b> Klinička istraživanja u Registru ClinicalTrials.gov	75
<b>Dodatak II</b> Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance scale	85

## Sažetak

Karcinom pluća maligni je primarni tumor pluća; histološki se dijeli na karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC) i karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC).

### **Karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC)**

U ovoj skupini je nekoliko podtipova, koji se histološki različito prezentiraju, dok im je klinička prezentacija slična, i svi se od raka pluća malih stanica razlikuju po tome što su u pravilu manje agresivni, pa se češće mogu dijagnosticirati i dok su još lokalizirani. Tri su najčešća podtipa: karcinom pločastih stanica ili planocelularni karcinom; adenokarcinom i karcinom velikih stanica. Ponekad se ne može odrediti koji je histološki podtip NSCLC, pa se govori o NOS-NSCLC (engl. not otherwise specified).

Podjela NSCLC karcinoma temeljem prisustva odnosno odsustva određenih mutacija

NSCLC karcinomi se na genetskoj-molekularnoj razini mogu podijeliti na osnovu prisustva odnosno odsustva određenih mutacija. Dvije su skupine mutacija bitne u kontekstu tehnologija koja se procjenjuju u ovom izvješću.

### ***Mutacije EGFR (engl. Epidermal Growth Factor Receptor)***

Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR; ErbB-1; HER1 kod ljudi) je receptor stanične površine članova porodice epidermalnih faktora rasta (EGF-porodica) ekstracelularnih protein liganada. Mutacija se češće javlja u žena nepušačica (manje od 100 popušenih cigareta u životu). Najčešće EGFR mutacije su delecija na eksonu 19 (oko 45% bolesnika) te mutacija na eksonu 21 (oko 40% bolesnika). Ostale rjeđe mutacije uključuju točkastu mutaciju na eksonu 21 i eksonu 18. Bolesnici s navedenim mutacijama imaju dobar terapijski odgovor na liječenje erlotinibom, gefitinibom i afatinibom.

U različitim populacijama različita je učestalost mutacija, oko 10% u američkoj populaciji, 10%-16% u europskoj populaciji do čak 50% u Japanu.

### ***Primarna i stečena otpornost na liječenje erlotinibom, gefitinibom i afatinibom***

Bolesnici s gore navedenim mutacijama su osobito osjetljivi na liječenje erlotinibom, gefitinibom i afatinibom. Kontrola bolesti postiže se u oko 80% bolesnika, ali dolazi do razvoja sekundarne rezistencije na navedene lijekove. Opisana je i primarna rezistencija na liječenje navedenim inhibitorima tirozin kinaze. Stečena rezistencija javlja se kod većine bolesnika nakon 8-16 mjeseci liječenja erlotinibom ili gefitinibom. Prema drugim literaturnim podacima kod svih bolesnika liječenih afatinibom, erlotinibom i gefitinibom dolazi do progresije bolesti nakon medijana od 9-12 mjeseci zbog razvoja sekundarne rezistencije. Kao najčešći mehanizam opisuje se razvoj sekundarne T790M mutacije (oko 60%) te mezenhimalno-epitelijalna tranzicija (MET genska amplifikacija). Trenutno nema

smjernica za ponovnu biopsiju i molekularno testiranje pri progresiji bolesti, a u tijeku su klinička ispitivanja lijekova za prevladavanje rezistencije na navedene lijekove.

### ***Mutacije ALK (engl. Anaplastic Lymphoma Kinase)***

Kinaza anaplastičnog limfoma (engl. Anaplastic lymphoma Kinase, ALK), poznata i kao ALK tirozin kinaza receptor (engl. ALK tyrosine kinase receptor) ili CD246, je enzim koji je u ljudi kodiran s ALK genom. Mutacija se češće javlja u nepušača, 'light' pušača (manje od 10 kutija godišnje), te je povezana s mlađom dobi. U većini slučajeva ALK mutacije se ne poklapaju s EGFR mutacijama. Nađeno je više različitih varijanti ALK-fuzija, od kojih su neke povezane sa stečenom rezistencijom na terapiju ALK kinaznim inhibitorima.

Učestalost mutacija opisuje se od 3-5%, prema nekim literaturnim podacima oko 2-7%, ovisno o populaciji.

### ***Otpornost na liječenje krizotinibom***

Dok je krizotinib visoko aktivan u bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC (zbog čega je u Americi odobren kao monoterapija u 1. i 2. liniji liječenja, a u Europi za sada u 2. liniji liječenja) gotovo svi bolesnici razviju otpornost na lijek, obično unutar 9-11 mjeseci liječenja zbog čega dolazi do progresije bolesti. U literaturi je opisano nekoliko različitih mehanizama otpornosti. Upravo zbog različitih mehanizama rezistencije potreban je razvoj lijekova druge generacije koji bi nadvladali navedenu rezistenciju. Tako je u SAD odobren ceritinib (za bolesnike s progresijom bolesti na krizotinib ili zbog nepodnošenja krizotiniba), a u Japanu alektinib, dok su ostali lijekovi u različitim fazama kliničkih ispitivanja.

Kad god je moguće, terapija bolesnika s uznapredovalim NSCLC treba biti individualizirana, temeljena na molekularnim i histološkim značajkama tumora. Ukoliko je moguće, prije liječenja, bolesnici bi trebali imati procjenu tumorskog tkiva na prisutnosti EGFR i ALK pokretačkih mutacija.

Tirozin kinazni inhibitori epidermalnog faktora rasta, EGFR TKI (erlotinib, gefitinib, afatinib) značajno produljuju preživljenje bez progresije bolesti u bolesnika s uznapredovalom karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) koji sadrži aktivirajuću EGFR mutaciju u usporedbi s dvojnog kemoterapijom na bazi platine. Nema rezultata randomiziranih kliničkih ispitivanja koja uspoređuju različite EGFR TKI-e međusobno, ali postoje sustavni pregledi i mrežne meta-analize koji ukazuju na njihovu jednaku učinkovitost, ali različitu učestalost ozbiljnih nuspojava.

### **Klinička učinkovitost i sigurnost**

#### ***Ciljana terapija uz pozitivne EGFR i ALK mutacije***

Afatinib, erlotinib, gefitinib

Klinička učinkovitost erlotiniba, gefitiniba i afatiniba slična je u 1. liniji liječenja, dok je toksičnost, uključujući svrbež, osip, anoreksiju, proljev, mučninu, slabost, mukozitis,

paronihiju i anemiju slična za erlotinib i gefitinib. Afatinib je imao više neželjenih događaja uključujući proljev, osip i paronihiju u usporedbi s erlotinibom i gefitinibom. Najnovijom indirektnom usporedbom neželjenih događaja, za nastanak proljeva pokazan je RR 0.80 (95% CI 0.63-1.01) gefitiniba u usporedbi s erlotinibom; gefitiniba prema afatinibu 0.29 (95% CI 0.20-0.41); erlotiniba prema afatinibu 0.36 (95% CI 0.25-0.54); za nastanak osipa gefitiniba prema erlotinibu RR 1.00 (95% CI 0.82-1.22); gefitiniba prema afatinibu RR 0.41 (95% CI 0.25-0.65); erlotiniba prema afatinibu RR 0.41 (95% CI 0.25-0.66); za porast transaminaza gefitiniba prema erlotinibu RR 2.29 (95% CI 1.63-3.23). Izravna usporedba afatiniba s erlotinibom ili gefitinibom od velikog je interesa; multicentrični RCT faze IIB afatiniba prema gefitinibu u 1. liniji liječenja bolesnika s NSCLC i pozitivnim EGFR mutacijama još je u tijeku, uz procjenjeni datum završetka studije, kolovoz 2015., NCT01466660, <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01466660?term=NCT01466660&rank=1>. S obzirom da se stečena rezistencija u konačnici razvija u svih bolesnika liječenih s EGFR TKI, direktna usporedna ispitivanja također mogu pomoći u otkrivanju je li nastanak sekundarne rezistencije rjeđi s ireverzibilnim EGFR TKI afatinibom nego s reverzibilnim inhibitorima erlotinibom i gefitinibom.

#### Krizotinib

Krizotinib dovodi do brze tumorske regresije i objektivnog odgovora u većine bolesnika čiji tumori su pozitivni na ALK mutaciju. Učinkovitost krizotiniba (u ishodima razdoblje bez progresije bolesti i objektivna stopa odgovora) dokazana je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja bolesnika s tumorima pozitivnim na ALK mutaciju, kod prethodno liječenih kemoterapijom temeljenoj na platini, kao i bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni kemoterapijom. Krizotinib je doveo do poboljšanja kvalitete života, a učestalost nuspojava višeg stupnja bila je podjednake učestalosti u odnosu na kemoterapiju, s najčešćom nuspojavom povišenih vrijednosti transaminaza (16%) u skupini liječenih krizotinibom te neutropenijom (19%) u skupini liječenih kemoterapijom.

#### *Terapija bez pozitivnih EGFR i ALK mutacija*

#### Pemetreksed

Liječenje pemetreksedom treba biti ograničeno na neskvamozne NSCLC u bilo kojoj liniji liječenja. Kod bolesnika s neskvamoznim NSCLC dokazana je veća učinkovitost i manja toksičnost terapije cisplatin/pemetreksed u usporedbi s terapijom cisplatin/gemcitabin u 1. liniji liječenja. Bolesnici s neskvamoznim NSCLC nakon 4 ciklusa kemoterapije temeljene na platini imali su poboljšanje razdoblja bez ponovne pojave bolesti i ukupnog preživljenja uz pemetreksed. U 2. liniji liječenja za neskvamozne NSCLC jednako učinkovite opcije su pemetreksed ili docetaksel. Pemetreksed kao monoterapija prethodno liječenih bolesnika s uznapredovalim NSCLC ima manju toksičnost nego docetaksel.

## **Troškovna učinkovitost**

Rezultati sustavnih pregleda analiza troškovne učinkovitosti afatiniba, erlotiniba, gefitiniba, krizotiniba i pemetekseda proturječni su.

Rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti afatiniba, erlotiniba, gefitiniba, krizotiniba i pemetekseda različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene. Ukoliko je uspješno provedeno smanjenje cijene lijekova različitim mehanizmima ili ugovorima s proizvođačima pojedinih lijekova, navedeni su postali troškovno učinkoviti, a prema granicama isplativosti određene države.

### **Ciljana terapija uz pozitivne EGFR i ALK mutacije**

#### **Afatinib, erlotinib, gefitinib**

**Afatinib (kojeg je potrebno staviti na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje), gefitinib i erlotinib potrebno je primijeniti u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) i aktivnom(im) EGFR mutacijom(ama) u 1. liniji liječenja.**

**Afatinib, gefitinib i erlotinib potrebno je primijeniti u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) i aktivnom(im) EGFR mutacijom(ama) u 2. ili 3. liniji liječenja ukoliko prethodno nisu bili liječeni s TK inhibitorima receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR).**

**Primjena erlotiniba prema europskim smjernicama navodi se kao dodatna mogućnost u 2. i 3. liniji za bolesnike s nepoznatim EGFR statusom ukoliko prethodno nisu bili liječeni s TK inhibitorima receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR).**

**Precizna procjena veličine ciljane populacije u Hrvatskoj nije moguća na osnovu javno dostupnih podataka.**

**Približna okvirna ciljna populacija odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) i aktivnom(im) EGFR mutacijom(ama) u Hrvatskoj za liječenje afatinibom, erlotinibom ili gefitinibom u 1. liniji liječenja shodno odobrenoj indikaciji je oko 121-194 bolesnika godišnje.**

#### **Krizotinib**

**Krizotinib je potrebno staviti na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u odobrenim indikacijama, dakle za 2. liniju liječenja. Naime u Europi krizotinib je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno liječenim uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica (NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. anaplastic lymphoma kinase, ALK).**



Europske i američke smjernice preporučuju ga i u 1. liniji liječenja bolesnika s uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica (NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma, iako u Europi još nema odobrenje EMA-e u indikaciji 1. linije liječenja. Američke smjernice u 2. liniji liječenja preporučuju ceritinib umjesto krizotiniba, ukoliko je došlo do progresije bolesti na prethodno liječenje krizotinibom ili u slučaju netolerancije istoga.

Precizna procjena veličine ciljne populacije u Hrvatskoj nije moguća na osnovu javno dostupnih podataka.

Približna okvirna ciljna populacija odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) i pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (ALK) u Hrvatskoj za liječenje krizotinibom u 2. liniji liječenja, shodno odobrenoj indikaciji je oko 28-48 bolesnika godišnje.

**Terapija bez pozitivnih EGFR i ALK mutacija**

**Pemetreksed**

Pemetreksed se preporuča i u 1. liniji liječenja u kombinaciji s platinom kod bolesnika s neskvamoznim uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica (NSCLC), koji nisu pozitivni na EGFR ili ALK mutacije. Preporuča se i kao monoterapija u terapiji održavanja gore navedenih bolesnika, kao i monoterapija u 2. liniji liječenja.

S obzirom na literaturne podatke, najnovije kliničke smjernice i preporuke HTA ustanova, potrebno je promijeniti smjernice u Osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (od 31. ožujka 2015.) vezane uz erlotinib, gefitinib i pemetreksed.

# I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

## Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (NN 107/2007., Članak 24.) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; "Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija...." (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>).

6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija (NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i

akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, [http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011\\_11\\_124\\_2472.html](http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html), dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarne Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting“ objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/smjernice>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

## **II Procjena zdravstvene tehnologije: Afatinib, erlotinib, gefitinib, krizotinib i pemetreksed u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica**

### **1. Uvod i metode**

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvenih tehnologija: afatiniba, erlotiniba, gefitiniba, krizotiniba i pemetrekseda u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica, ovisno o podtipu i liniji liječenja uvažavajući epidemiološku situaciju u Republici Hrvatskoj (KLASA: 530-02/14-01/137, URBROJ: 338-01-12-14-82, od 22. listopada 2014. g.).

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 29. listopada 2014. godine, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Službi i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni i nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma (posljednji pregled Baza podataka, s posebnim osvrtom na kliničke smjernice učinjen je u svibnju 2015.): sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih ispitivanja, randomiziranih kontroliranih ispitivanja, ekonomskih analiza uz prilagodbu na nacionalnu razinu. U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj podaci o pojedinim lijekovima preuzeti su iz SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Zahvaljujemo se Jeleni Barbarić, dr. med., za pomoć pri izradi navedene procjene.

## **2. Bolest u kojoj se primjenjuje navedena zdravstvena tehnologija (1-17)**

### **2.1. Karcinom pluća**

Karcinom pluća maligni je primarni tumor pluća; histološki se dijeli na karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC) i karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC).

#### ***Rizični čimbenici***

Pušenje

Najvažniji čimbenik rizika za rak pluća općenito je pušenje, odnosno duhan. Pušenje lula i cigara nosi veći rizik od pušenja cigareta, iako je pušenje cigareta uobičajenije. Što osoba duže i količinski više puši, rizik je veći, ali se pokazalo da je dužina vremena pušenja važnija od količine. U skladu s tim, početak pušenja u mlađoj dobi nosi veći rizik nego u zrelijoj odnosno starijoj. Prestanak pušenja smanjuje rizik u odnosu na nastavak pušenja. Pasivno pušenje također predstavlja faktor rizika, ali je rizik manji nego za osobno pušenje.

#### ***Prevalencija pušenja u Hrvatskoj***

U Hrvatskoj su otprilike 33% muškaraca, te 21% žena pušači, a prevalencija pušenja se razlikuje među regijama. Prema podacima Global Tobacco Surveillance System Data (GTSSData), 2011. je u Hrvatskoj pušilo 27% mladih osoba (13-15 godina), i to 26,7% mladića, te 27% djevojaka (Global Youth Tobacco Survey, 2011), a 2005. 36,6% studenata medicine, i to 35,9% studenata i 37,2% studentica (Global Health Professions Student Survey, 2005).

Ostali čimbenici rizika

Dokazani su još neki čimbenici rizika, ali ga oni povećavaju puno manje u usporedbi s pušenjem. To su izlaganje plinovima radona, različitim tvarima (azbest), zatim zagađenje zraka, prijašnje bolesti pluća (npr. tuberkuloza, infekcija bakterijom *Chlamydia Pneumoniae*), pozitivna obiteljska anamneza, prijašnja terapija drugih vrsta raka (poput raka dojke, limfoma, raka testisa), prijašnji karcinom vezani uz pušenje (karcinomi glave i vrata), te stanja oslabljene imunosti (npr. AIDS ili nakon transplantacije organa).

#### ***Čimbenici rizika prema histološkim podtipovima***

Ključni čimbenik rizika koji se veže uz rak pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC), te uz planoncelularni NSCLC je pušenje pa se puno češće javlja u pušača, dok se adenokarcinom javlja i u nepušača (Cancer Research UK).

Obzirom da je u mlađim dobnim skupinama proporcija žena u incidenciji raka pluća za oba spola veća, te je veća proporcija žena u skupini pacijenata s NSCLC-om koji nikad nisu pušili,

što je različito od općih epidemioloških odrednica oboljelih od raka pluća, sve se više nameće mogućnost da se radi o posebnom kliničkom entitetu NSCLC, s drugačijim genetičkim i biološkim odrednicama.

### ***Simptomi bolesti***

Simptomi raka pluća razlikuju se ovisno o lokalizaciji tumora i stupnju proširenosti.

Simptomi vezani uz lokalnu progresiju

U sasvim ranoj fazi, moguće je da je karcinom potpuno asimptomatski. Lokalnom progresijom tumora mogu se razviti simptomi poput kašlja, otežanog disanja, boli u prsima, te iskašljavanja krvi i sukrvice (hemoptiza). U slučaju da je tumor zahvatio živac, mogu se javiti simptomi, kao primjerice bol u ramenu koja se širi niz ruku (tzv. Pancoastov sindrom) ili paralize glasnica. Ako tumorski proces zahvati jednjak, može doći do otežanog gutanja (disfagije), a ako opstruira velike dišne puteve, može uzrokovati kolaps dijela pluća, te posljedičnu infekciju (pneumoniju ili apsces) kolabiranog dijela pluća.

Simptomi vezani uz metastaze

Ako dođe do metastaziranja, javljaju se simptomi ovisno o lokalizaciji metastaza kao što su bol u kostima (kod metastaza u kosi), ili neurološki simptomi (kod metastaza u mozak).

Paraneoplastički simptomi

Ako tumorske stanice proizvode hormonima slične tvari javljaju se paraneoplastički simptomi. Češće se javljaju kod SCLC (najčešće se javlja Cushingov sindrom), ali mogući su i NSCLC-a (najčešće proizvode tvari slične paratireoidnom hormonu, pa se javlja povišena razina kalcija u krvi) .

Nespecifični simptomi i simptomi vezani uz terapiju

Neki simptomi, poput slabosti, umora i gubitka težine, mogu se naći kod većine karcinoma, pa tako i kod bolesnika s rakom pluća. Nadalje, kao pacijenata koji primaju terapiju također se mogu javiti nuspojave vezane uz navedenu.

Psihološki simptomi

Svi navedeni simptomi mogu imati, a najčešće i imaju, psihološke posljedice kod bolesnika. Često se javlja i depresija (u 56% hrvatskih pacijenata oboljelih od NSCLC).

## **2.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu**

### ***Procjene EUCAN-a***

Prema procjenama EUCANA-a (<http://eco.iarc.fr/eucan/>), u odnosu na druge Europske zemlje, Hrvatska je imala srednje visoku incidenciju i mortalitet od karcinoma pluća u žena,

za razliku od većine susjednih zemalja gdje su i incidencija i mortalitet bili viši u odnosu na ostatak kontinenta. Kod muškaraca su i incidencija i mortalitet bili među najvišima u Europi, sa sličnim stopama kao u susjednim zemljama. Hrvatska je s dobno standardiziranom stopom incidencije u muškaraca (Europska populacija) od 85,4 te dobno standardiziranom stopom mortaliteta (Europska populacija) od 80,2 bila na 6. mjestu u Europi i za incidenciju i za mortalitet (iza Mađarske, Makedonije, Srbije, Poljske i Crne Gore).

Prema procjenama EUCANA, rak pluća je najčešći tumor kod muškaraca, a treći najčešći kod žena, iza karcinoma dojke i kolona. Za karcinom pluća je omjer mortaliteta i incidencije lošiji nego za većinu drugih karcinoma.

Kod muškaraca je prema EUCANU udio karcinoma pluća i bronha u incidenciji svih karcinoma u Hrvatskoj u 2012. bio 18,51%, a u mortalitetu 27,39%. Kod žena je udio u incidenciji svih karcinoma u Hrvatskoj u 2012. bio 7,44%, ali je udio u mortalitetu bio 12,03%.

### ***Podaci Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo***

Prema podacima Biltena br. 37 Registra za rak, HZJZ-a ([http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012\\_final.pdf](http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012_final.pdf)), u 2012. bilo je 2046 muškaraca i 674 žene oboljele od karcinoma traheje, bronha i pluća (ukupno 2720), dok je 2106 muškaraca, te 679 žena umrlo od karcinoma traheje, bronha i pluća. U muškaraca je to bio najčešći karcinom u Hrvatskoj (18% svih karcinoma), dok je kod žena bio treći najčešći (7% svih karcinoma u žena) iza karcinoma dojke i karcinoma debelog crijeva. U razdoblju od 2008.-2011. broj novih slučajeva godišnje s karcinomom traheje, bronha i pluća kretao se od 2534 do 2922 bolesnika (2008. n=2534; 2009. n=2936; 2010. n=2677; 2011. n=2922). U Registru za rak navedeni karcinom se registrira zbrajanjem podataka karcinoma traheje (MKB-10 šifra C33) te karcinoma bronha i pluća (MKB-10 šifra C34). U muškaraca je prema pokazateljima kvalitete histološki verificirano 55%, a kod žena 50% karcinoma traheje, bronha i pluća. Precizna procjena veličine ciljne populacije stoga nije moguća na osnovu javno dostupnih podataka.

Stope incidencije u 2012. godini raka traheje (C33) na 100000 stanovnika bile su 0,2 za muškarce, te 0,1 za žene, dok je stopa incidencije raka bronha i pluća (C34) bila 98,8 za muškarce, te 30,2 za žene. Više stope za oba spola registrirane su u starijim dobnim skupinama, i u svim dobnim skupinama više u muškaraca nego u žena.

U podacima Registra za rak također se navodi i broj i postotak novih slučajeva raka bronha i pluća prema stadiju (klasificira se kao lokaliziran, regionalne metastaze u limfne čvorove, udaljene metastaze, te nepoznat stadij) u 2012. godini. Iako su podaci limitirani činjenicom da je za 32% novoregistriranih karcinoma bronha i pluća kod muškaraca, te 38% kod žena stadij nepoznat, čini se da se većina karcinoma bronha i pluća u Hrvatskoj dijagnosticira u stadiju s regionalnim ili udaljenim metastazama.

Spol	Ukupno	Lokaliziran		Regionalne metastaze		Udaljene metastaze		Nepoznato	
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Muški	2042	162	6,7	541	29,1	676	36,5	661	32,4
Ženski	671	54	9,1	136	23,0	225	38,0	256	38,2

**Preživljenja** se razlikuju ovisno o histološkom tipu, te stadiju u kojem je tumor dijagnosticiran, kao i terapiji koja je primjenjena.

Također se razlikuju između pojedinih država, a petogodišnja preživljenja smatraju se ključnim mjerilom učinkovitosti sustava u skrbi za pojedini malignom. Prema rezultatima EUROCORE-5 studije, petogodišnje preživljenje za karcinom pluća (agregirani podaci za sve histološke podtipove) u Hrvatskoj je bilo 14,8%, što je više od europskog prosjeka, te također više od većine zemalja u regiji. Usporedbe s odabranim zemljama su prikazane u donjoj tablici.

Petogodišnje dobno standardizirano relativno preživljenje pacijenata s rakom pluća dijagnosticiranih u razdoblju od 2000. do 2007., odabrani podaci EUROCORE- 5 studije.

Zemlja	Petogodišnje dobno standardizirano relativno preživljenje (95% CI)
Europski prosjek*	13,% (12.9-13.1%)
Hrvatska	14,8% (14.2-15.5%)
Austrija	16,7% (16.1-17.2%)
Bugarska	6,2% (5.8-6.7%)
Češka	11,55% (11.0-11.9%)
Slovačka	10,3% (9.6-11.0%)
Slovenija	10,7% (9.9-11.6%)

\*Izračunato 'population weighted means of the country-specific relative survival estimates'

Na europskoj razini je dob bila važan prediktor preživljenja, koje je variralo od 24,3% (23.4–25.1%) za dobne skupine 15-44 do samo 7,9% (7.7-8.1%) za pacijente starije od 75 godina.

Europski prosjek preživljenja je značajno porastao na 13,4% (13.2-13.6%) u zadnjem razdoblju koje se promatralo (2005.-2007.), u odnosu na najranije razdoblje (1999.-2001.) kad je bilo 11,6% (11.4-11.8%).



### ***Trendovi i projekcije stopa incidencije i mortaliteta u budućnosti***

U razdoblju od 1988. do 2008. trendovi dobno standardiziranih stopa incidencije i mortaliteta bili su u padu u muškaraca mlađih od 70 godina, i to prosječno 1,3% godišnje za incidenciju, te od 1,1% za mortalitet. Tzv. Joinpoint analiza trendova našla je tri joinpointa, odnosno točke prekretnice u mortalitetu kod muškaraca. Od 1988. do 1992. mortalitet je pao, pa rastao (nije značajno) do 1998., nakon čega je ponovno počeo padati do 2008.

Kod žena starijih od 40, s druge strane trendovi incidencije i mortaliteta su u porastu, i to prosječno 1,75 godišnje za incidenciju, a 1,9% za mortalitet. Nađen je jedan joinpoint za mortalitet, u 1994., do kada je mortalitet pao, a zatim je počeo rasti do 2008.

Hrvatski trendovi su slični onima u većini Europskih zemalja za isto razdoblje, u kojima je zabilježen pad kod muškaraca, a porast kod žena. I za incidenciju i za mortalitet su trendovi u zadnjih 10 godina (2000.-2010.) povoljniji nego kod većine zemalja u regiji (za Hrvatsku - 2,8% godišnje incidencija i - 0,8% mortalitet kod muškaraca, te - 1,8% incidencija kod žena godišnje). Mortalitet kod žena je jedini u porastu (3,1%), slično kao u okolnim zemljama.

#### ***Predikcije GLOBOCAN 2012 baze podataka za oba spola do 2035. godine***

Prediktivne analize GLOBOCAN 2012 baze podataka (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>) koje uzimaju u obzir demografske učinke i procjene stopa incidencije i mortaliteta u 2012. predviđaju da će 2035. godine broj oboljelih od raka pluća u Hrvatskoj narasti na 3629 za oba spola (2757 muškaraca i 872 žene), a broj umrlih na 3333 (2595 muškaraca i 738 žena).

#### ***Procjena posljedica raka pluća***

Nema preciznih i pouzdanih procjena posljedica raka pluća, odnosno NSCLC-a na hrvatsko društvo. Prema on-line analizi u Global Burden of Disease (GBD) baze podataka Instituta za metriku i evaluaciju zdravlja (Institute for Health Metrics and Evaluation) Sveučilišta u Washingtonu, <http://www.healthdata.org/>, rak pluća je u 2010. bio treći vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj, te treći po redu uzrok najvećeg broja YLL-a (engl. Years of Life Lost) (iza ishemijske bolesti srca i inzulta), što se ne mijenja od 1990., dok za prva dva uzroka padaju broj smrti i YLLs.

#### ***Oba spola***

Nema preciznih i pouzdanih procjena posljedica raka pluća, odnosno NSCLC-a na hrvatsko društvo. On-line analizom u Global Burden of Disease (GBD) baze podataka Instituta za metriku i evaluaciju zdravlja (Institute for Health Metrics and Evaluation) Sveučilišta u Washingtonu, <http://www.healthdata.org/search-gbd-data>, rak pluća u 2010. u Hrvatskoj uzrokovao je 54,830 DALY-a (engl. Disability-Adjusted Life Year) (11,094 DALY-a u žena, 43,735 DALY-a u muškaraca), te 54,271 YLL (10,974 YLL u žena, te 43,295 YLL u muškaraca). 1990. u Hrvatskoj rak pluća uzrokovao je 55,635 YLL, što je zatim naraslo na 59,814 YLL u 1995., 60,049 YLL u 2000., te 58,641 YLL u 2005., a onda palo na 54,830 YLL u 2010. Veći broj DALY-a i YLL od raka pluća je bio u muškaraca u većini dobnih skupina.

### 2.3 Karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC)

Javlja se u otprilike 10-20% svih oboljelih od karcinoma pluća. Vrlo je agresivan i često se dijagnosticira u uznapredovaloj fazi.

#### Karcinom pluća malih stanica

Stadij bolesti	5-godišnje preživljenje, %
Ograničena bolest	20%
Proširena bolest	<5%

### 2.4 Karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC)

U ovoj skupini je nekoliko podtipova, koji se histološki različito prezentiraju, dok im je klinička prezentacija slična, i svi se od raka pluća malih stanica razlikuju po tome što su u pravilu manje agresivni, pa se češće mogu dijagnosticirati i dok su još lokalizirani. Tri su najčešća podtipa:

1. Karcinom pločastih stanica ili planocelularni karcinom
2. Adenokarcinom
3. Karcinom velikih stanica je karakteriziran velikim stanicama pod mikroskopom, i obično je agresivniji od prva dva podtipa NSCLC-a.

Ponekad se ne može odrediti koji je histološki podtip NSCLC-a pa se govori o NOS-NSCLC-u (engl. Not otherwise specified).

2011. godine preporučena je nova klasifikacija adenokarcinoma pluća zbog nekoliko razloga: adenokarcinom ili NSCLC "not otherwise specified, NOS" trebaju biti testirani na EGFR mutacije zbog predviđanja terapijskog odgovora na EGFR inhibitore tirozin kinaze; histologija adenokarcinoma je prediktivni čimbenik za poboljšani ishod uz terapiju pemetreksedom; skvamozni karcinom predstavlja rizični faktor za krvarenje opasno po život uz terapiju bevacizumabom.

## Karcinom pluća ne-malih stanica, TNM-klasifikacija 7. izdanje

Stadij bolesti	TNM-klasifikacija 7. izdanje	5-godišnje preživljenje, %
IA	T1a-T1bN0M0	73
IB	T2aN0M0	58
IIA	T1a-T2aN1M0 ili T2bN0M0	46
IIB	T2bN1M0 ili T3N0M0	36
IIIA	T1a-T3N2M0 ili T4N0-1M0	24
IIIB	T4N2M0 ili T1a-T4N3M0	9
IV	Bilo koji T bilo koji N M1a ili M1b	<5%

M0 bez udaljenih metastaza; M1 udaljene metastaze

Histopatološki podtip može biti pouzdano dijagnosticiran na citološkim nalazima u 75% slučajeva. Dijagnoza NSCLC-NOS (eng. Non-Small-Cell Lung Cancer- Not Otherwise Specified) češća je u citoloških nalaza nego li u (kiruških) biopsija. Analiza mutacija, poput EGFR (epidermalni faktor rasta) analize, može uspješno biti provedena u više od 90% citoloških uzoraka.

### 2.4.1. Podjela NSCLC karcinoma temeljem prisustva odnosno odsustva određenih mutacija

NSCLC karcinomi se na genetskoj-molekularnoj razini mogu podijeliti na osnovu prisustva odnosno odsustva određenih mutacija. Dvije su skupine mutacija bitne u kontekstu tehnologija koja se procjenjuju u ovom izvješću.

#### Mutacije EGFR (engl. Epidermal Growth Factor Receptor)

Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR; ErbB-1; HER1 kod ljudi) je receptor stanične površine članova porodice epidermalnih faktora rasta (EGF-porodica) ekstracelularnih protein liganada. Receptor epidermalnog faktora rasta je član ErbB porodice receptora, subporodice od četiri blisko srodna receptora tirozinske kinaze: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) i Her 4 (ErbB-4). Ove mutacije povećavaju kinaznu aktivnost koja dovodi do hiperaktivacije signalnih puteva za preživljenje u stanicama raka. Te su mutacije češće u žena nepušačica (manje od 100 popušanih cigareta u životu).

Najčešće EGFR mutacije su delecija na eksonu 19 (oko 45% bolesnika) te mutacija na eksonu 21 (oko 40% bolesnika). Ostale rjeđe mutacije uključuju točkastu mutaciju na eksonu 21 i eksonu 18. Bolesnici s navedenim mutacijama su osobito osjetljivi na liječenje erlotinibom, gefitinibom i afatinibom.

Učestalost mutacija je različita u različitim populacijama, te se kreće oko 10% u američkoj populaciji, 10-16% u europskoj populaciji do čak 50% u Japanu.

#### *Primarna i stečena otpornost na liječenje erlotinibom, gefitinibom i afatinibom*

Bolesnici s gore navedenim mutacijama su osobito osjetljivi na liječenje erlotinibom, gefitinibom i afatinibom. Kontrola bolesti postiže se u oko 80% bolesnika, ali nažalost dolazi do razvoja sekundarne rezistencije na navedene lijekove. Opisana je i primarna rezistencija na liječenje navedenim inhibitorima tirozin kinaze. Stečena rezistencija javlja se kod većine bolesnika nakon 8-16 mjeseci liječenja erlotinibom ili gefitinibom. Prema drugim literaturnim podacima kod svih bolesnika liječenih afatinibom, erlotinibom i gefitinibom dolazi do progresije bolesti nakon medijana od 9-12 mjeseci zbog razvoja sekundarne rezistencije. Kao najčešći mehanizam opisuje se razvoj sekundarne T790M mutacije (oko 60%), ili mezenhimalno-epitelijalna tranzicija (MET genska amplifikacija koja predstavlja jedan od najznačajnijih mehanizama stečene rezistencije) te moguća histološka transformacija NSCLC u SCLC. Trenutno nema smjernica za ponovnu biopsiju i molekularno testiranje pri progresiji bolesti, a u tijeku su klinička ispitivanja lijekova za prevladavanje rezistencije na navedene lijekove.

#### **Mutacije ALK (engl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*)**

Kinaza anaplastičnog limfoma (engl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK), poznata i kao ALK tirozin kinaza receptor (engl. ALK tyrosine kinase receptor) ili CD246, je enzim koji je u ljudi kodiran s ALK genom. ALK inhibitori su potencijalni antikancerogeni lijekovi koji djeluju na tumore s ALK varijacijama kao što je EML4-ALK translokacija. Fuzijski gen između EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i ALK je u nekim slučajevima odgovoran za stvaranje NSCLC.

Radi se o mutaciji receptorske tirozin kinaze koja je promijenjena u različitim karcinomima, uključujući i NSCLC. Vjeruje se da dolazi do fuzije ALK u različitim kombinacijama, što dovodi do povećane kinazne aktivnosti i aktivacije staničnih puteva uključenih u stanični rast i proliferaciju. Češće se javlja u nepušača, 'light' pušača (manje od 10 kutija godišnje) te je povezana s mlađom dobi. U većini slučajeva se ALK mutacije ne poklapaju s EGFR mutacijama. Nađeno je više različitih varijanti ALK-fuzija, od kojih su neke povezane sa stečenom rezistencijom na terapiju ALK kinaznim inhibitorima.

Učestalost u karcinomima pluća opisuje se od 3-5%, prema nekim literaturnim podacima oko 2-7%, ovisno o populaciji.

#### *Otpornost na liječenje krizotinibom*

Dok je krizotinib visoko aktivan u bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC (zbog čega je u Americi odobren kao monoterapija u 1. i 2. liniji liječenja, a u Europi za sada u 2. liniji liječenja) gotovo svi bolesnici razviju otpornost na lijek, obično unutar 9-11 mjeseci liječenja zbog čega dolazi do progresije bolesti. U literaturi je opisano nekoliko različitih mehanizama otpornosti. U oko jedne trećine, tumori su stekli sekundarnu mutaciju unutar domene ALK

tirozin kinaze. Najčešće otporna mutacija je tzv. gatekeeper L1196M mutacija, koju vrlo blisko slijedi G1269A mutacija. Ostale se mutacije pojavljuju na reziduama 1151, 1152, 1156, 1174, 1202, 1203 i 1206. G1202R mutacija je značajna, jer daje visoku razinu otpornosti na krizotinib kao i za iduću generaciju ALK inhibitora. Drugi mehanizam otpornosti krizotiniba je amplifikacija ALK fuzijskog gena. Može se dogoditi sama ili u kombinaciji sa sekundarnom mutacijom otpornosti. Konačno, pokazano je za niz alternativnih ili tzv. bypass signalnih puteva da posreduju otpornost na krizotinib. To uključuje abnormalnosti u signalnim putevima za receptor za epidermalni čimbenik rasta (EGFR), KIT i receptor za inzulinu sličan faktor rasta-1 (IGF1R) i sugerira potencijalnu potrebu za kombiniranom terapijom u nadvladavanju otpornosti. Upravo zbog različitih mehanizama rezistencije potreban je razvoj lijekova druge generacije koji bi nadvladali navedenu rezistenciju. Tako je u SAD odobren ceritinib (za bolesnike s progresijom bolesti na krizotinib ili zbog nepodnošenja krizotiniba), a u Japanu alektinib, dok su ostali lijekovi u različitim fazama kliničkih ispitivanja ispitivanja.

### **Ostale mutacije**

Identificirane su ostale manje učestale pokretačke mutacije u karcinomu pluća ne-malih stanica, uključujući ROS1, BRAF, HER2,  $\beta$ -katenin, DDR2 i MEK1. Njihova potencijalna uloga u terapiji se tek definira. Mnogostruka ispitivanja i ispitivanja cijelog genoma mogu utvrditi prisutnost navedenih potencijalnih meta. Poboljšani rezultati terapije usmjerene na molekularnu abnormalnost pokretač su razvoja visoko specifičnog liječenja.

### **Molekularni testovi**

Kad god je to moguće, u bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) trebalo bi procijeniti tumor na prisutnosti pokretačke mutacije. Smjernice College of American Pathologists (CAP), International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) i Association of Molecular Pathologists (AMP) preporučuju analizu bilo primarnog tumora ili metastaze na receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) i kinaze anaplastičnog limfoma (ALK) za sve bolesnike čiji tumor sadrži element adenokarcinoma, bez obzira na kliničke karakteristike pacijenta.

Metode za probir bolesnika s NSCLC na pokretačke mutacije i druge abnormalnosti se kontinuirano razvijaju i ne postoji jedna standardna platforma za testiranje. Općenito, koristi se nekoliko tehnika:

Sekvencioniranje gena je najopsežnija metoda za ispitivanje mutacije. Direktno sekvencioniranje može se koristiti za otkrivanje kada ciljna abnormalnosti nije poznata, ali taj proces može biti skup i dugotrajan. Nadalje, kako bi se otkrila direktnim sekvencioniranjem, mutacija mora biti prilično rasprostranjena među svim stanicama u uzorku tkiva.

Sljedeća generacija sekvencioniranja nadilazi mnoge nedostatke direktnog sekvencioniranja. Ovaj masivni usporedni pristup, oslanjajući se uglavnom na automatizaciju, pohranu podataka i računalnu obradu, omogućuje kvantitativnu analizu rijetkih alela i istodobno

vrednovanja više gena ili čak cijelih genoma, ali se još uvijek ne koristi rutinski u kliničkoj praksi.

Alel-specifično testiranje analizira DNA za unaprijed definirane abnormalnosti. Prije poduzimanja potrage za mutiranim alelom, sirova DNA je obično amplificirana korištenjem lančane reakcije polimeraze (PCR), omogućujući detekciju rijetkih signala s većom osjetljivošću. Ova metoda teži biti bržom i jeftinijom, ali samo unaprijed određeni ciljevi mogu biti identificirani. Stoga alel-specifično testiranje ne može biti upotrijebljeno za identifikaciju novih abnormalnosti.

Masena spektrometrija, metoda koja analizira kratke komadiće DNA temeljem njihove mase i može otkriti kada je segment različite molekularne težine nego što se očekivalo, što je jednako mutaciji. Ova metoda također može identificirati samo unaprijed definirane abnormalnosti.

Fluorescentna in situ hibridizacija, engl. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), obično se koristi za otkrivanje genetskih translokacija, amplifikacija i drugih prerazmjesta. Korištenjem FISH metode, DNA probe se koriste za ispitivanje kromosoma na prisutnost ili odsutnost određenog slijeda DNA. Slijedeći denaturacije, fluorescentno obilježena DNA proba hibridizirana je izravno s kromosomima na pločici (stoga, izraz "in situ" hibridizacija); neposredna detekcija fluorescentnog signala moguća je fluorescentnim mikroskopom.

Uloga imunohistokemije, engl. Immunohistochemistry, IHC se razvija. IHC se smatra alternativom za FISH metodu u ocjenjivanju ALK translokacija. Međutim, IHC se trenutno ne preporučuje za testiranje EGFR pokretačke mutacije dok pozitivni ili negativni rezultati dobiveni s IHC nužno ne koreliraju s prisutnošću ili odsutnošću EGFR mutacije.

Mnogostruka genotipizacija, engl. Multiplexed genotyping - omogućuje ispitivanje cijelog panela genotipova od interesa u jednom vremenu, iz jednog uzorka tkiva, umjesto izvođenja testova redom jedan po jedan. Taj je pristup učinkovit za većinu tkiva, posebno kada se radi o malim uzorcima tumora. Osim toga, mnogostruka genotipizacija je najviše vremenski učinkovit postupak za probir bolesnika i na taj način pospješuje brzo liječenje ili uključivanje u protokol.

Smjernice za molekularno testiranje za izbor pacijenata oboljelih od karcinoma pluća za EGFR i ALK inhibitore tirozin kinaze (Smjernice Koledža američkih patologa, Međunarodnog udruženja za proučavanje karcinoma pluća i Udruge za molekularnu patologiju) daju slijedeće preporuke:

Laboratoriji trebaju koristiti ALK FISH test korištenjem dvostruko-označenih kratkih segmenata DNK, proba(engl. dual-labeled break-apart probes) za odabir pacijenata za ALK TKI terapiju; ALK imunohistokemija, ako je pažljivo validirana, može se smatrati metodologijom probira za odabir uzoraka za ALK FISH testiranje (Razina dokaza: B);

Reverzna transkriptaza-lančana reakcija polimeraze (RT-PCR) se ne preporučuje kao alternativa za FISH u odabiru pacijenata za terapiju ALK inhibitorima (Razina dokaza: B).

FISH - zlatni standard za dijagnosticiranje ALK-pozitivnog NSCLC. Komercijalne break-apart probe uključuju dvije različito obojene (crveno i zeleno) probe s obje strane visoko konzervirane prijelomne točke unutar ALK-a. U ne-preuređenim stanicama, ležeće crvene i zelene probe rezultiraju u žutom (fuzijskom) signalu; u okruženju ALK preslagivanja, ove probe su razdvojene, a promatra se podjela na crvene i zelene signale. Atipični obrasci pregradnje su također identificirani i oni su također osjetljivi na ALK inhibiciju. Amplifikacija samog ALK gena nije prediktivna za odgovor na te agense i ne nosi isto značenje kao preuređenje.

IHC - Multipla monoklonska protutijela su razvijena za korištenje kod IHC otkrivanja ALK fuzijskog onkogeni, i IHC je korištenjem tih antitijela vrlo osjetljiva i specifična metoda. Stoga, IHC potencijalno može biti korišten za probir i dokazivanje prisutnosti ALK pozitivnosti. U Sjedinjenim Američkim Državama, FISH je jedini odobreni test za dijagnosticiranje ALK-pozitivnog NSCLC, a time i FISH treba koristiti za potvrdu rezultata IHC. U Europi, imunohistokemija se naširoko koristi za otkrivanje ALK preuređivanja.

## **2.5. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica (18-26)**

### **Kirurško liječenje, terapija zračenjem, kemoterapija**

Načini liječenja raka pluća ne-malih stanica su: kirurško liječenje, zračenje i kemoterapija.

**Kirurško liječenje** jest opcija liječenja ukoliko se radi tumoru koji se nije proširio izvan pluća. U uznapredovalom stadiju bolesti, kada se tumor proširio izvan samih pluća, palijativni kirurški zahvat može umanjiti nastale komplikacije.

**Terapija zračenjem** ovisno o tipu i veličini tumora te dozi zračenja provodi se sa svrhom zahvaćanja i uništavanja tumorskih stanica u fazi diobe.

**Kemoterapija** jest primjena lijekova koji uništavaju tumorske stanice zaustavljajući njihov rast i razmnožavanje. Ima sistemski učinak na organizam tako da osim na tumorske stanice djeluje i na zdrave stanice u tijelu, posebno one koje se brzo dijele kao što su stanice koštane srži. Lijekovi se uglavnom primjenjuju u tzv. ciklusima kako bi se u razdoblju njihove ne-primjene omogućilo organizmu da se regenerira.

**Adjuvantna kemoterapija** jest kemoterapija primjenjena kao dodatak kirurškom liječenju i/ili zračenju sa svrhom smanjenja rizika od povrata bolesti.

**Neoadjuvantna kemoterapija** jest ona koja se primjenjuje prije kirurškog zahvata s ciljem smanjenja tumorske mase prije zahvata.

Liječenje raka pluća ne-malih stanica ovisi o stupnju proširenosti bolesti, histološkom tipu tumora te općem stanju bolesnika. Plan liječenja mora donijeti multidisciplinarni tim (torakalni kirurg, radiolog, patolog, pulmolog i onkolog). Smjernice za farmakološko liječenje lokalno uznapredovalog i metastatskog karcinoma pluća ne-malih stanica nalaze se u poglavlju 6.1.1.

### 3. Opis zdravstvene tehnologije: Primjena afatiniba, erlotiniba, gefitiniba, krizotiniba i pemetrekseda u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC)

Podaci o pojedinim lijekovima preuzeti su iz njihovih SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Na Osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, u primjeni od 31. ožujka 2015. nalaze se erlotinib, gefitinib i pemetreksed, s indikacijama/smjernicama navedenim u Tablici 3.1.

Erlotinib se prema indikaciji/smjernici NL116 primijenjuje u 2. liniji liječenja lokalno uznapređovalog ili metastatskog raka pluća ne-malih stanica s aktivirajućom mutacijom tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR-TK) te u 3. liniji liječenja, uz dolje navedene kriterije za primjenu. Podnesen je zahtjev za primjenom i u 1. liniji liječenja.

Gefitinib se prema indikaciji/smjernici NL419 primijenjuje u 2. liniji liječenja lokalno uznapređovalog ili metastatskog raka pluća ne-malih stanica s aktivirajućom mutacijom tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR-TK), uz dolje navedene kriterije za primjenu. Podnesen je zahtjev za primjenom i u 1. liniji liječenja.

Pemetreksed se prema indikaciji/smjernici NL102 primijenjuje Za liječenje bolesnika s inoperabilnim IIIB ili IV stadijem neskvamoznog karcinoma pluća nemalih stanica, kao monoterapija u drugoj kemoterapijskoj liniji, uz uz dolje navedene kriterije za primjenu.

Za afatinib podnesen je zahtjev za stavljanjem na listu lijekova HZZO u 1. i 2. liniji liječenja, dok je za krizotinib podnesen zahtjev za stavljanjem na listu lijekova HZZO u 2. liniji liječenja, sukladno odobrenim indikacijama.

Tablica 3.1. Osnovna lista lijekova HZZO, u primjeni od 31.03.2015.: erlotinib, gefitinib i pemetreksed, HZZO indikacije/smjernice

Lijek	HZZO Lista lijekova	HZZO Indikacije/smjernice
Erlotinib	Osnovna	NL116  1. <b>Druga linija liječenja</b> lokalno uznapređovalog ili metastatskog raka pluća ne-malih stanica s aktivirajućom mutacijom tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta ( <b>EGFR-TK</b> ).  Kriteriji za primjenu, a. dokazan lokalno uznapređovali ili metastatski rak pluća ne-malih stanica, b. dokazana EGFR-TK mutacija u stanicama tumora ili presadnica, c. odobrava se primjena terapije za dva mjeseca nakon koje slijedi provjera rezultata liječenja. Nastavak liječenja moguć je isključivo kod pozitivnog odgovora na provedeno liječenje (kompletna remisija, parcijalna remisija, stabilna bolest) do progresije bolesti, odnosno do ukupno najviše 7 ciklusa liječenja iz sredstava posebno skupih lijekova, a daljnje liječenje se odobrava iz sredstava bolničkog proračuna, d. liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.



		<p>2. <b>Treća linija liječenja</b> raka pluća nemalih stanica (NSLC), lokalno uznapredovali ili metastatski stadij bolesti nakon provedene dvije linije kemoterapijskog liječenja. Kriteriji za primjenu- ECOG status 0-1, 2. nepostojanje presadnica u CNS-u. Odobrava se primjena dva ciklusa, nakon kojih je obvezna klinička i dijagnostička obrada u cilju ocjene stupnja tumorskog odgovora. Nastavak liječenja moguć je isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (kompletna remisija, parcijalna remisija ili stabilna bolest) do progresije bolesti. odnosno do ukupno najviše 7 ciklusa liječenja iz sredstava posebno skupih lijekova, a daljnje liječenje se odobrava iz sredstava bolničkog proračuna. Nakon ukupno provedenih 6 ciklusa liječenja kliničku i dijagnostičku obradu u cilju ocjene stupnja tumorskog odgovora potrebno je napraviti nakon svaka četiri ciklusa liječenja. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.</p>
Gefitinib	Osnovna	<p>NL419</p> <p><b>Druga linija liječenja</b> lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća ne-malih stanica s aktivirajućom mutacijom tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta (<b>EGFR-TK</b>).</p> <p>Kriteriji za primjenu, 1. dokazan lokalno uznapredovali ili metastatski rak pluća ne-malih stanica, 2. dokazana EGFR-TK mutacija u stanicama tumora ili presadnica, 3. odobrava se primjena terapije za dva mjeseca nakon koje slijedi provjera rezultata liječenja. Nastavak liječenja moguć je isključivo kod pozitivnog odgovora na provedeno liječenje (kompletna remisija, parcijalna remisija, stabilna bolest) do progresije bolesti, odnosno do ukupno najviše 7 ciklusa liječenja iz sredstava posebno skupih lijekova, a daljnje liječenje se odobrava iz sredstava bolničkog proračuna, 4. liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.</p>
Pemetreksed	Osnovna	<p>NL102</p> <p>1. Za liječenje bolesnika s inoperabilnim IIIB ili IV stadijem <b>neskvamoznog karcinoma pluća nemalih stanica</b>, kao monoterapija u <b>drugoj kemoterapijskoj liniji</b>.</p> <p>2. Za liječenje bolesnika s inoperabilnim zloćudnim pleuralnim mezoteliomom u kombinaciji sa cisplatinom, a koji prethodno nisu primali drugu kemoterapiju.</p> <p>Liječenje lijekom pemetreksed dozvoljeno je ukoliko su ispunjeni sljedeći kriteriji- a. opće stanje ECOG 0-2, b. razina bilirubina, AST, ALT &lt; 5x gornja granica uredne vrijednosti, kreatinin &lt; 1.5x gornja granica urednih vrijednosti, razina neutrofila &gt; 1.5x(10)<sup>9</sup>/L, razina trombocita &gt;100x(10)<sup>9</sup>/L. Odobravaju se dva ciklusa liječenja lijekom pemetreksed , nakon čega je obvezna klinička i dijagnostička obrada u cilju ocjene stupnja tumorskog odgovora i podnošljivosti liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (kompletna ili djelomična remisija, stabilna bolest). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove, pod točkom 1. do ukupno 4 ciklusa liječenja, a pod točkom 2. do ukupno 6 ciklusa liječenja. Liječenje pod 1. odobrava se iz sredstava posebno skupih lijekova, a liječenje pod 2. iz sredstava bolničkog proračuna.</p>

### 3.1 Erlotinib (Tarceva, Roche, filmom obložene tablete 25mg, 100 mg, 150 mg)

Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka.

**Farmakoterapijska skupina:** antineoplastični lijekovi; inhibitor protein kinaze, ATK oznaka: L01XE03

#### Mehanizam djelovanja

Erlotinib je inhibitor tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta/humanog receptora za epidermalni faktor rasta tipa 1 (EGFR poznat i kao HER1). Erlotinib snažno inhibira unutarstaničnu fosforilaciju EGFRa. EGFR je izražen na površini normalnih stanica i stanica karcinoma. U nekliničkim modelima inhibicija EGFR fosfotirozina dovodi do zastoja u rastu stanica i/ili smrti stanica.

EGFR mutacije mogu dovesti do konstitutivne aktivacije antiapoptotskih i proliferativnih signalnih putova. Snažno blokirajuće djelovanje erlotiniba na EGFR-om posredovanu signalizaciju u tumorima pozitivnim na EGFR mutaciju pripisuje se snažnom vezanju erlotiniba na mjesto vezanja ATP-a u mutiranoj domeni EGFR kinaze. Budući da je blokirana nizvodna signalizacija, zaustavlja se proliferacija stanica i inducira smrt stanice intrinzičkim apoptotskim putem. Na mišjim modelima s pojačanom ekspresijom ovih aktivirajućih mutacija EGFR, zamijećena je regresija tumora.

## Terapijske indikacije

### Karcinom pluća ne-malih stanica:

Tarceva je indicirana za **prvu liniju liječenja** bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s aktivirajućim mutacijama EGFR.

Monoterapija lijekom Tarceva je indicirana za **terapiju održavanja** u bolesnika s lokalno uznapredovanim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica sa stabilnom bolesti nakon 4 ciklusa liječenja standardnom prvom linijom kemoterapije na bazi platine.

Tarceva je također indicirana u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica **nakon neuspjelog liječenja najmanje jednim kemoterapijskim protokolom.**

Prilikom propisivanja lijeka Tarceva treba uzeti u obzir faktore povezane s produljenim preživljenjem. U bolesnika s EGFR-IHC negativnim tumorima (EGFR - receptor za epidermalni faktor rasta) nije dokazano produljenje preživljenja ni drugi klinički relevantni učinci.

### Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Tarceva treba nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Bolesnici s karcinomom pluća ne-malih stanica:

Prije uvođenja liječenja lijekom Tarceva u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji prethodno nisu primali kemoterapiju, treba napraviti testiranje na mutaciju EGFR. Preporučena dnevna doza lijeka Tarceva iznosi 150 mg, a uzima se najmanje sat vremena prije ili dva sata nakon obroka. U bolesnika u kojih se u prvih 4 do 8 tjedana liječenja ne pojavi osip, potrebno je razmotriti potrebu daljnjeg liječenja lijekom Tarceva.

Kada je potrebna prilagodba doze, treba ju postupno smanjivati za 50 mg. Tarceva je dostupna u jačinama od 25 mg, 100 mg i 150 mg. Pri istovremenoj primjeni CYP3A4 supstrata i modulatora možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

### Kontraindikacije

Preosjetljivost na erlotinib ili neku od pomoćnih tvari.

### **3.2. Gefitinib (Iressa, Astra Zeneca, fimom obložene tablete 250 mg)**

Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka.

**Farmakoterapijska skupina:** Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze; ATK oznaka: L01XE02

#### **Mehanizam djelovanja**

Utvrđeno je da su epidermalni faktor rasta (EGF) i njegov receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) ključni čimbenici u procesu rasta i proliferacije normalnih stanica i stanica raka. Aktivirajuća mutacija EGFR-a unutar stanice raka je važan čimbenik u promociji rasta tumorske stanice, blokiranju apoptoze, povećanju stvaranja angiogenih faktora i omogućavanju procesa metastaziranja. Gefitinib je selektivni mali molekularni inhibitor tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta te je učinkovit u liječenju bolesnika koji imaju tumor s aktivirajućom mutacijom na domeni tirozin kinaze EGFR-a, neovisno o liniji liječenja. Nije pokazano klinički značajno djelovanje u bolesnika s tumorom koji je negativan na mutaciju EGFR-a.

#### **Terapijske indikacije**

IRESSA je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) s aktivirajućim mutacijama tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta (*epidermal growth factor receptor*, EGFR-TK).

#### **Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom IRESSA mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju raka.

##### **Doziranje**

Preporučena doza lijeka IRESSA je jedna tableta od 250 mg jednom na dan. Propusti li bolesnik dozu, treba je uzeti čim se sjeti. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

#### **Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

#### **Sažetak sigurnosnog profila**

U zbirnim podacima iz kliničkih ispitivanja faze III ISEL, INTEREST i IPASS (2462 bolesnika liječena lijekom IRESSA), najčešće prijavljene nuspojave, koje se javljaju u više od 20% bolesnika, su proljev i kožne reakcije (uključujući osip, akne, suhu kožu i svrbež). Nuspojave se obično javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja i općenito su reverzibilne. Približno 8% bolesnika imalo je teške nuspojave (stupnja 3 ili 4 prema općim kriterijima toksičnosti

(*common toxicity criteria*, CTC). Približno 3% bolesnika je zbog nuspojava prekinulo liječenje. Intersticijska bolest pluća (ILD) javila se u 1,3% bolesnika i često je bila teška (CTC stupanj 3-4). Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom.

### **3.3. Afatinib (GIOTRIF, Boehringer Ingelheim International GmbH, filmom obložene tablete 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg)**

Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka.

**Farmakoterapijska skupina:** Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01XE13.

#### **Mehanizam djelovanja**

Afatinib je potentan i selektivan ireverzibilni blokator obitelji ErbB. Afatinib se kovalentno veže, te ireverzibilno blokira prijenos signala sa svih homo- i heterodimera koje stvaraju EGFR članovi ErbB obitelji, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4.

#### **Terapijske indikacije**

Afatinib (GIOTRIF) je, u obliku monoterapije, indiciran za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća nemalih stanica (NSCLC) i aktivnom(im) EGFR mutacijom(ama) koji prethodno nisu bili liječeni s TK inhibitorima receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR).

#### **Doziranje i način primjene**

Liječenje GIOTRIFOM mora početi i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni protutumorskih lijekova. Potrebno je utvrditi status mutacije EGFR prije početka liječenja GIOTRIFOM.

##### **Doziranje**

Preporučena doza je 40 mg jedanput dnevno.

Ovaj lijek se uzima bez hrane. Hrana se ne smije konzumirati najmanje 3 sata prije, te najmanje 1 sat poslije uzimanja ovog lijeka. Liječenje GIOTRIFOM se nastavlja do progresije bolesti ili razvoja nepodnošljivosti kod bolesnika (vidjeti tablicu u nastavku). Povećanje doze do maksimalno 50 mg/dan može se razmotriti u bolesnika koji podnose dozu od 40 mg/dan (tj. u odsustvu proljeva, osipa na koži, stomatitisa i drugih nuspojava CTCAE stupnja > 1) u prva 3 tjedna. Doza se ne smije povećati u bolesnika kod kojih je prethodno doza bila snižena. Maksimalna dnevna doza je 50 mg.

#### **Kontraindikacije**

Preosjetljivost na afatinib ili neku od pomoćnih tvari.

#### **Pregled nuspojava na lijek po kategoriji učestalosti**

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ) javljaju se paronihija<sup>1</sup>, smanjeni apetit, epistaksa, proljev, stomatitis<sup>2</sup>, osip<sup>3</sup>, akneiformni dermatitis<sup>4</sup>, pruritus<sup>5</sup>, suhoća kože<sup>6</sup>, mišićni spazmi (<sup>1</sup> uključuje paronihiju, infekciju nokta, infekciju korijena nokta; <sup>2</sup> uključuje stomatitis, aftozni stomatitis, upalu sluznice, ulceraciju usta, eroziju sluznice usta, eroziju sluznice, ulceraciju sluznice; <sup>3</sup> uključuje skupinu termina za osip; <sup>4</sup> uključuje akne, pustulozne akne, akneiformni dermatitis; <sup>5</sup> uključuje pruritus, generalizirani pruritus; <sup>6</sup> uključuje suhoću kože, raspucanu kožu).

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) se javljaju cistitis, dehidracija, hipokalemija, disgeuzija, konjunktivitis, sindrom suhog oka, rinoreja, dispepsija, heilitis, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze, palmarnoplantarni eritrodisestezijski sindrom, oštećenje bubrega/zatajenje bubrega, pireksija, smanjena težina.

### 3.4. Krizotinib (XALKORI, Pfizer Limited, tvrde kapsule 200 mg i 250 mg)

Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka.

**Farmakoterapijska skupina:** Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01XE16.

#### Mehanizam djelovanja

Krizotinib je selektivan malomolekulski inhibitor ALK-a receptorske tirozin kinaze (RTK) i njezinih onkogenih inačica (tj. ALK-inačica nastalih fuzijom i odabranih mutacija ALK-a). Krizotinib je također inhibitor protoonkogenog c-Met, receptora hepatocitnog faktora rasta (engl. *hepatocyte growth factor receptor*, HGFR) receptorske tirozin kinaze i receptora tirozin kinaze (RTK) *Recepteur d'Origine Nantais* (RON). U biokemijskim je testovima krizotinib pokazao inhibiciju kinazne aktivnosti ALK-a i c-Met ovisno o koncentraciji, dok je u staničnim testovima inhibirao fosforilaciju i modulirao o kinazi ovisne fenotipove. Krizotinib je pokazao snažno i selektivno djelovanje na inhibiciju rasta te je poticao apoptozu u tumorskim staničnim linijama koje su sadržavale ALK-inačice nastale fuzijom (isključujući EML4-ALK i NPM-ALK), ili amplifikacije na mjestima gena ALK ili MET. Krizotinib je dokazao djelotvornost protiv tumora, uključujući izraženo citoreduktivno antitumorsko djelovanje, u miševa s tumorskim ksenograftima koji su izražavali proteine ALK-inačica nastalih fuzijom. Antitumorska djelotvornost krizotiniba bila je ovisna o dozi i odgovarala je farmakodinamičkoj inhibiciji fosforilacije proteina ALK-inačica nastalih fuzijom (isključujući EML4-ALK i NPM-ALK) u tumorima *in vivo*.

#### Terapijske indikacije

Krizotinib (XALKORI) je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s **prethodno liječenim** uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

#### Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom XALKORI mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje karcinoma.

## Testiranje na ALK

Pri odabiru bolesnika za liječenje lijekom XALKORI neophodno je provesti testiranje na ALK pomoću preciznog i validiranog testa. Prije početka liječenja lijekom XALKORI mora se utvrditi ALK-pozitivni status NSCLC-a. Testiranje se mora provoditi u laboratoriju koji je dokazano stručan u primjeni odabrane tehnologije ispitivanja.

## Doziranje

Preporučena doza lijeka XALKORI je 250 mg dvaput na dan (ukupno 500 mg na dan), a uzima se kontinuirano. Propusti li bolesnik dozu lijeka, treba je uzeti čim se sjeti, osim ako do sljedeće doze nije preostalo manje od 6 sati. U tom slučaju bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu. Bolesnici ne smiju uzeti dvije doze odjednom kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

### *Prilagodbe doze*

Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka za pojedinog bolesnika, može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu lijeka. U randomiziranom ispitivanju jedne faze III, najčešće nuspojave koje su dovele do prekida terapije su: neutropenija, povećane transaminaze, mučnina i povraćanje. Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze su povećanje transaminaza, produljenje QT intervala na elektrokardiogramu i neutropenija. Ako je potrebno smanjenje doze, tada dozu lijeka XALKORI treba sniziti na 200 mg dvaput na dan. Ako je potrebno daljnje smanjenje, doziranje treba promijeniti na 250 mg jedanput na dan, ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka za pojedinog bolesnika.

## Kontraindikacije

Preosjetljivost na krizotinib ili neku od pomoćnih tvari. Teško oštećenje jetrene funkcije.

## Sažetak sigurnosnog profila

Podaci opisani u nastavku odražavaju izloženost lijeku XALKORI u 172 bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su sudjelovali u randomiziranom ispitivanju 1 Faze 3 i u 1083 bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su sudjelovali u dva klinička ispitivanja s jednom skupinom bolesnika (Ispitivanja A i B). Ti su bolesnici kontinuirano primali početnu peroralnu dozu lijeka od 250 mg dvaput na dan. Najozbiljnije nuspojave u bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om bile su hepatotoksičnost, IBP/pneumonitis, neutropenija i produljenje QT-intervalu. Najčešće nuspojave ( $\geq 25\%$ ) u bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om bile su poremećaj vida, mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, edem, povišene transaminaze i umor.

### **3.5. Pemetreksed (Alimta, Eli Lilly Nederland B.V., Lilly France, prašak za koncentrat za otopinu za infuziju 100 mg i 500 mg)**

Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka.

**Farmakoterapijska skupina:** analozi folne kiseline, ATK oznaka: L01BA04

**Mehanizam djelovanja:** Pemetreksed je protutumorski lijek s višestrukim antifolatnim djelovanjem koji djeluje tako da prekida ključne metaboličke procese ovisne o folatima neophodne za umnažanje stanica.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da pemetreksed djeluje antifolatno na više načina, inhibirajući timidilat sintetazu (TS), dihidrofolat reduktazu (DHFR) i glicinamid ribonukleotid formiltransferazu (GARFT), enzima ovisnih o folatima i ključnih za *de novo* biosintezu timidinskih i purinskih nukleotida. Pemetreksed se u stanice prenosi i nosačima reduciranih folata i prijenosnim sustavom membranskih proteina koji vežu folate. Kad uđe u stanicu, pemetreksed se pod utjecajem enzima folilpoliglutamata sintetaze brzo i učinkovito pretvara u poliglutamata oblike. Poliglutamata oblici ostaju u stanici i još potentnije inhibiraju TS i GARFT. Stvaranje poliglutamata je proces ovisan o vremenu i koncentraciji, koji se odvija u tumorskim stanicama i, u manjoj mjeri, u zdravim tkivima. Poluvrijeme poliglutamata metabolita u stanicama je produženo, zbog čega se produžuje i djelovanje lijeka na tumorske stanice.

### **Terapijske indikacije**

Maligni pleuralni mezoteliom

ALIMTA je u kombinaciji s cisplatinom indicirana za liječenje bolesnika s neoperabilnim malignim pleuralnim mezoteliomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju.

Rak pluća nemalih stanica

ALIMTA je u kombinaciji s cisplatinom indicirana u **prvoj liniji liječenja** bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

ALIMTA je indicirana kao **monoterapija u terapiji održavanja** lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice u bolesnika u kojih bolest nije napredovala neposredno nakon kemoterapije na bazi platine.

ALIMTA je indicirana kao **monoterapija u drugoj liniji liječenja bolesnika** s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

### **Doziranje i način primjene**

Doziranje:

ALIMTA se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji je obučan za primjenu antitumorske kemoterapije.

ALIMTA u kombinaciji s cisplatinom

Preporučena doza lijeka ALIMTA je 500 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se infuzijom u trajanju od dva sata, približno 30 minuta nakon završetka infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Prije i/ili nakon primjene cisplatina bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i primjerenu hidrataciju (vidjeti i posebne preporuke za doziranje u Sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin).

#### ALIMTA u monoterapiji

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije preporučena doza lijeka ALIMTA iznosi 500 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

#### Protokol za premedikaciju

Kako bi se smanjila incidencija i težina kožnih reakcija, bolesnik mora primiti kortikosteroid dan prije, na sam dan i dan nakon primjene pemetrekseda. Doza kortikosteroida mora biti ekvivalentna dozi od 4 mg deksametazona primijenjenog peroralno dvaput na dan. Kako bi se smanjila toksičnost, bolesnici koji se liječe pemetreksedom moraju primiti i vitaminsku nadoknadu. Bolesnici moraju svakodnevno peroralno uzimati folnu kiselinu ili multivitaminski pripravak koji sadrži folnu kiselinu (350 do 1000 mikrograma). Bolesnici moraju uzeti najmanje pet doza folne kiseline tijekom sedam dana koji prethode prvoj dozi pemetrekseda te je moraju nastaviti uzimati za cijelog trajanja liječenja i još 21 dan nakon posljednje doze pemetrekseda.

Bolesnici moraju također primiti i intramuskularnu injekciju vitamina B12 (1000 mikrograma) u tjednu prije prve doze pemetrekseda te nakon toga jedanput svaka tri ciklusa. Kasnije injekcije vitamina B12 mogu se davati istog dana kada i pemetreksed.

#### Nadzor

U bolesnika koji primaju pemetreksed prije svake se doze mora provesti kontrola kompletne krvne slike, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku (DKS) te broj trombocita. Prije svake kemoterapije moraju se provesti laboratorijske krvne pretrage kako bi se ocijenila funkcija bubrega i jetre. Prije početka svakog ciklusa kemoterapije bolesnici moraju imati sljedeće vrijednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ABN) mora biti  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita mora biti  $\geq 100\,000$  stanica/mm<sup>3</sup>. Klirens kreatinina mora biti  $\geq 45$  ml/min. Vrijednost ukupnog bilirubina mora biti  $\leq 1,5$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Vrijednosti alkalne fosfataze (ALP), aspartat aminotransferaze (AST ili SGOT) i alanin aminotransferaze (ALT ili SGPT) moraju biti  $\leq 3$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Prihvatljive su vrijednosti alkalne fosfataze, AST-a i ALT-a od  $\leq 5$  puta iznad gornje granice normale ako je jetra zahvaćena tumorom.



Prilagodbe doze

Prilagođavanje doze na početku svakog ciklusa mora se temeljiti na najnižem broju krvnih stanica ili najvećoj nehematološkoj toksičnosti u prethodnom ciklusu kemoterapije. Ciklus se može odgoditi kako bi se bolesniku omogućilo dovoljno vremena za oporavak.

### **Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari; Dojenje; Istodobno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice.

### **Sažetak sigurnosnog profila**

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom pemetrekseda, kako u monoterapiji tako i u kombinaciji s drugim lijekovima, su supresija koštane srži, koja se očituje kao anemija, neutropenija, leukopenija ili trombocitopenija; i gastrointestinalna toksičnost, koja se očituje kao anoreksija, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, faringitis, mukozitis i stomatitis. Ostale nuspojave uključuju bubrežnu toksičnost, povišene vrijednosti aminotransferaza, alopeciju, umor, dehidraciju, osip, infekciju/sepsu i neuropatiju. Među rijetko zabilježene događaje ubrajaju se Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

### **3.6. Procjena ciljne populacije s aktivnim EGFR i ALK pozitivnim mutacijama**

Precizna procjena veličine ciljne populacije u Hrvatskoj nije moguća na osnovu javno dostupnih podataka.

#### ***Procjena ciljne populacije za liječenje afatinibom, erlotinibom i gefitinibom bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) i aktivnom(im) EGFR mutacijom(ama)***

Prema dolje navedenoj procjeni ciljna populacija u Hrvatskoj za liječenje afatinibom, erlotinibom ili gefitinibom u 1. liniji liječenja shodno odobrenoj indikaciji je **121-194 bolesnika godišnje**.

Obrazloženje: U Hrvatskoj se godišnje dijagnosticira oko 2700 novih bolesnika s karcinomom pluća (prosječna vrijednost broja novih slučajeva u razdoblju od 2008.-2012. godine). Prema literaturnim podacima 85% čine bolesnici s karcinomom pluća nemalih stanica (n=2295). Oko 65%, od tih 2295 bolesnika nalazi se u inoperabilnom stadiju IIIB i IV, dakle kandidati su za primjenu sistemske terapije (n=1491). Oko 35% bolesnika nalazi se u stadiju bolesti I-III A (n=945), a od njih će oko 40% razviti uznapredovalu ili metastatsku bolest (n=378). Tako će prema procjenama oko 1869 bolesnika godišnje biti dostupno za sistemsku terapiju. Oko 65% svih NSCLC čine neskvamozni karcinomi (n=1214 bolesnika), a budući prema literaturnim podacima aktivnu EGFR mutaciju u europskoj populaciji ima oko 10-16%

bolesnika, navedeno bi na razini Hrvatske bilo 121-194 bolesnika godišnje za 1. liniju liječenja afatinibom, erlotinibom ili gefitinibom.

***Procjena ciljne populacije za liječenje krizotinibom (indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno liječenim uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. anaplastic lymphoma kinase, ALK)***

Prema dolje navedenoj procjeni ciljna populacija u Hrvatskoj za liječenje krizotinibom u 2. liniji liječenja shodno odobrenoj indikaciji je oko **28-48 bolesnika godišnje**.

Obrazloženje: U Hrvatskoj se godišnje dijagnosticira oko 2700 novih bolesnika s karcinomom pluća (prosječna vrijednost broja novih slučajeva u razdoblju od 2008.-2012. godine). Prema literaturnim podacima 85% čine bolesnici s karcinomom pluća nemalih stanica (n=2295). Oko 65%, od tih 2295 bolesnika nalazi se u inoperabilnom stadiju IIIB i IV, dakle kandidati su za primjenu sistemske terapije (n=1491). Oko 35% bolesnika nalazi se u stadiju bolesti I-III A (n=945), a od njih će oko 40% razviti uznapredovalu ili metastatsku bolest (n=378). Tako će prema procjenama oko 1869 bolesnika godišnje biti dostupno za sistemsku terapiju. Oko 65% NSCLC čine neskvamozni karcinomi (n=1214 bolesnika); prema literaturnim podacima njih oko 3-5% ima ALK pozitivnu mutaciju (n=36-60). Njih oko 80% primit će i 2. liniju terapije zbog progresije bolesti nakon primijenjene 1. linije liječenja (n=28-48).

## 4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života (27-33)

### 4.1. Sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti (engl. Systematic Review, SR)

**Haspinger i sur. 2015.**, objavili su rezultate sustavnog pregleda i meta-analize (koristeći direktnu i indirektnu usporedbu liječenja) afatiniba, erlotiniba i gefitiniba prema kemoterapij i njih međusobno, u liječenju bolesnika s uznapredovalim EGFR pozitivnim NSCLC, u **1. liniji liječenja**. U pogledu preživljenja bez ponovne pojave bolesti pokazali su se značajno učinkovitiji prema kemoterapiji, dok su međusobno pokazali podjednaku učinkovitost, ali različitu kliničku toksičnost. U usporedbi gefitiniba prema erlotinibu OR bio je 0.96 (95% CI 0.69-1.34), gefitiniba prema afatinibu 0.91 (95% CI 0.67-1.23), erlotiniba prema afatinibu 0.94 (95% CI 0.65-1.35). Indirektnom usporedbom neželjenih događaja, za nastanak proljeva pokazan je RR 0.80 (95% CI 0.63-1.01) gefitiniba u usporedbi s erlotinibom; gefitiniba prema afatinibu 0.29 (95% CI 0.20-0.41); erlotiniba prema afatinibu 0.36 (95% CI 0.25-0.54); za nastanak osipa gefitiniba prema erlotinibu RR 1.00 (95% CI 0.82-1.22); gefitiniba prema afatinibu RR 0.41 (95% CI 0.25-0.65); erlotiniba prema afatinibu RR 0.41 (95% CI 0.25-0.66); za porast transaminaza gefitiniba prema erlotinibu RR 2.29 (95% CI 1.63-3.23).

**Burotto i sur. 2015.** meta-analizom 28 RCT-a EGFR inhibitora tirozin kinaze (njih 3 uključilo je afatinib) u liječenju u liječenju bolesnika s uznapredovalim i metastatskim EGFR pozitivnim NSCLC, pokazali su da je klinička učinkovitost erlotiniba, gefitiniba i afatiniba slična u **1. liniji liječenja**, dok je toksičnost, uključujući svrbež, osip, anoreksiju, proljev, mučninu, slabost, mukozitis, paronihiju i anemiju slična za erlotinib i gefitinib. Afatinib je imao više neželjenih događaja uključujući proljev, osip i paronihiju u usporedbi s erlotinibom i gefitinibom. Autori su naznačili potrebu daljnjih istraživanja.

**Popat i suradnici, 2014.** proveli su mrežnu meta-analizu (NMA) s ciljem procjene relativne učinkovitosti triju lijekova, inhibitora EGFR tirozin kinaze (TKIs) (erlotinib, gefitinib i afatinib), odobrenih za liječenje bolesnika s karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC) s aktivirajućim EGFR mutacijama. Sustavnim pregledom pronađeno je 246 članaka koji su ocijenjeni prihvatljivima, od kojih je 21 studija bila uključena u NMA (u njih 8 bolesnici s pozitivnim EGFR mutacijama). Primarni ishodi bili su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS). Analiza je provedena pomoću Bayesian metode. Prikazani su slijedeći rezultati: tzv. HR (95% CrI) preživljenja bez progresije bolesti (PFS) za afatinib u usporedbi s gefitinibom iznosio je 0,70 (0,40-1,16), a u usporedbi s erlotinibom 0,86 (0,50-1,50) u ukupnoj populaciji, odnosno 0,73 (0,42-1,24) za afatinib u usporedbi s erlotinibom i 0,60 (0,34-0,99) za afatinib u usporedbi s gefitinibom u bolesnika sa zajedničkim mutacijama. Rezultati vezani uz ukupno preživljenje nisu bili značajno različiti između navedenog liječenja. Autori su zaključili da je afatinib održiva alternativa erlotinibu ili gefitinibu glede ishoda - preživljenje bez progresije bolesti (PFS).

**Liang i sur. 2014.**, proveli su mrežnu meta-analizu (NMA) s ciljem procjene relativne učinkovitosti inhibitora EGFR tirozin kinaze (TKIs) (erlotinib, gefitinib, afatinib i ikotinib), prema kemoterapij i njih međusobno odobrenih za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) s aktivirajućim EGFR mutacijama, u **1. i 2. liniji liječenja**. Sustavnim pregledom u NMA uključeno je 12 RCT-a faze III, s ukupno 1821 bolesnika s aktivirajućim EGFR mutacijama. Analizirani ishodi bili su objektivna stopa odgovora (engl. Objective response rate, ORR), preživljenje bez progresije bolesti (engl. Progression free survival, PFS) i ukupno preživljevanje (engl. Overall survival, OS). Analiza je provedena pomoću Bayesian metode. Prikazani su slijedeći rezultati: ukupni ORR i 1-godišnji PFS za inhibitore EGFR tirozin kinaze bili su značajno bolji od standardne kemoterapije (ORR: 66,6% vs 30,9%; ORR 5,46, 95% CI 3,59-8,30,  $p < 0,00001$ ; 1-godišnji PFS: 42,9% vs 9,7%, OR 7,83, 95% CI 4,50 - 13,61;  $P < 0,00001$ ) kroz direktne meta-analize. U mrežnim meta-analizama nisu pronađene statistički značajne razlike u učinkovitosti između navedena četiri inhibitora EGFR tirozin kinaze u odnosu na sve mjere ishoda. Trend analize ranga vjerojatnosti otkrile su da su kumulativne vjerojatnosti za najučinkovitije liječenje bile (ORR, 1-godišnji PFS, 1-godišnji OS, 2-godišnji OS): erlotinib (51%, 38%, 14%, 19%); gefitinib (1%, 6%, 5 %, 16%); afatinib (29%, 27%, 30%, 27%); ikotinib (19%, 29%, nema podataka, nema podataka). Međutim, afatinib i erlotinib imali su značajno teže nuspojave kao osip i proljev u usporedbi s gefitinibom i ikotinibom. Autori su zaključili da erlotinib, gefitinib, afatinib i ikotinib imaju jednaku učinkovitost, ali rizik djelotvornosti-toksičnosti za pacijente s EGFR-mutacijom je različit. Erlotinib i afatinib pokazuju potencijalno bolju učinkovitosti, ali značajno veću toksičnost u usporedbi s gefitinibom i ikotinibom.

**Chen i sur. 2013.** objavili su sustavni pregled koji je imao za cilj procijeniti kliničku učinkovitosti gefitiniba i erlotiniba **u terapiji održavanja** kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom ne-malih stanica pluća (NSCLC) i aktivirajućim mutacijama EGFR. U analizu je uključeno 5 randomiziranih kontroliranih ispitivanja (tri na erlotinibu), s ukupno 2436 bolesnika. Rezultati su pokazali kako gefitinib i erlotinib značajno povećavaju preživljenje bez progresije bolesti (PFS) [omjer rizika (HR) 0,63, 95% interval pouzdanosti (CI) 0,50 do 0,76,  $I^2 = 78,1\%$ ] i ukupno preživljenje (HR 0.84, 95% CI 0,76 -0,93,  $I^2 = 0,0\%$ ) u usporedbi s placebom ili promatranjem.

Povećanje PFS bilo je vidljivo u svim podskupinama (uključujući stadij bolesti, spol, etničku pripadnosti, opći status, pušenje, histološki nalaz, status EGFR mutacije i prethodni odgovor na kemoterapiju). Kod ženskog spola, negativne anamneze u odnosu na pušenje, adenokarcinoma, azijske pripadnosti i pozitivne EGFR mutacije, povećanje PFS bilo je još izraženije. Korist u ukupnom preživljenju pokazana je u bolesnika sa slijedećim značajkama: ženski spol, nepušenje u anamnezi, adenokarcinom i prethodna stabilnost do indukcijske kemoterapije. Teške nuspojave nisu bile česte. Autori su zaključili da terapija održavanja erlotinibom ili gefitinibom značajno poboljšava PFS i OS za neselektirane bolesnike s uznapredovalim NSCLC u usporedbi s placebom ili samo promatranjem bolesnika. S obzirom na manju toksičnost inhibitora tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta u usporedbi s kemoterapijom uz njihovu oralnu primjenu, navedeno ima važnu kliničku vrijednost.

Cilj sustavnog pregleda (literaturni pregled u razdoblju 2001.-2010.) i ekonomske analize **Browna i sur. 2013.** bio je procijeniti kliničku i troškovnu učinkovitost sistemne terapije u **1. liniji liječenja** odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC. Analize ukupnog preživljenja, preživljenja bez progresije bolesti i neželjenih događaja učinjene su na tri podskupine bolesnika; bolesnici s predominantno skvamoznim karcinomom, predominantno neskvamoznim karcinomom i bolesnika s pozitivnim EGFR mutacijama. Učinjena je meta-analiza i mrežna meta-analiza kada je to bilo moguće. Uključeno je 23 RCT s više od 11000 bolesnika, ali njihova kvaliteta bila je niske razine. U bolesnika sa skvamoznim karcinomom nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju. Usporedbom direktnih i indirektnih dokaza u bolesnika s neskvamoznim karcinomom pemetreksed + platina statistički značajno povećavaju ukupno preživljenje nego gemcitabine + platina /hazard ratio (HR) = 0.85; 95% confidence interval (CI) 0.74-0.98/. Paklitaksel + platina statistički značajno povećavaju ukupno preživljenje nego docetaksel + platina (HR = 0.79, 95% CI 0.66-0.93). Niti jedna kombinacija nije pokazala statistički značajan učinak kod EGFR + statusa.

Direktna meta-analiza pokazala je statistički značajan učinak gefitiniba u usporedbi s kombinacijom docetaksel + platina i paklitaksel + platina (HR = 0.49; 95% CI 0.33- 0.73; HR = 0.38; 95% CI 0.24- 0.60).

Kod bolesnika sa skvamoznim i neskvamoznim karcinomom sukladno primarnoj analizi troškovne učinkovitosti lijekovi izbora bili bi paklitaksel, gemcitabin te docetaksel. Kod bolesnika s neskvamoznim karcinomom kombinacija pemetrekseda i cisplatina rezultira u povećanom ukupnom preživljenju uz troškovnu učinkovitost (ICER £35,000/ QALY). Kod bolesnika s EGFR+ statusom primjena gefitiniba u usporedbi s paklitakselom ili docetakselom nije se pokazala troškovno učinkovitom. Vinorelbin nije se pokazao troškovno učinkovitim niti u jednoj usporedbi.

**Shi i sur. 2014.** objavili su sustavni pregled s meta-analizom s ciljem utvrđivanja učestalosti i relativnog rizika (RR) intersticijske bolesti pluća kao neželjenog događaja tijekom primjene gefitiniba i erlotiniba u bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC). U sustavni pregled s meta-analizom uključeno je 15 618 bolesnika iz 29 randomiziranih kontroliranih ispitivanja. Ukupna incidencija za sve stupnjeve intersticijske bolesti pluća bila je 1,2% (95% CI, 0,9 do 1,6) u bolesnika koji su primali gefitinib i erlotinib, sa smrtnošću od 22,8% (95% CI, 14,6-31,0). U usporedbi s kontrolnim skupinama, RR svih stupnjeva intersticijske bolesti pluća vezanih uz gefitinib i erlotinib bio je 1,53 (95% CI, 1,13-2,08, P = 0,006) korištenjem modela fiksnih učinaka. RR intersticijskih bolesti pluća sa smrtnim ishodom povezanih s EGFR TKI liječenjem je 1,96 (95% CI, 1,03-3,72, P = 0,041) u usporedbi s pacijentima kontrolne skupine. Učinjena je i stratifikacija prema vrsti lijeka, mjestu studije, skupini u liječenju i terapijskoj liniji, bez značajnih razlika RR-a. Autori su zaključili kako je liječenje gefitinibom i erlotinibom povezano sa značajnim povećanjem

rizika od razvoja intersticijske bolesti pluća svih stupnjeva kao i intersticijske bolesti pluća sa smrtnim ishodom, u bolesnika s uznapredovalim NSCLC.

#### **4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Klinička ispitivanja s rezultatima unesenim u registar ClinicalTrial.gov, a bez publikacija, nisu razmatrani jer neki imaju samo tablični prikaz rezultata, bez statističke obrade istih.

##### ***Klinička učinkovitost i sigurnost***

##### **Gefitinib (22,34-39)**

Gefitinib je bio uspoređen s citotoksičnom kemoterapijom kao **početnom terapijom** u tri randomizirana klinička ispitivanja u bolesnika s uznapredovalim NSCLC čiji tumori sadrže aktivirajuću EGFR mutaciju. Najopsežniji podaci dolaze iz IPASS ispitivanja, u kojem je 1217 bolesnika bilo randomizirano na gefitinib ili karboplatin plus paklitaksel. Bolesnici su bili uključeni na temelju kliničkih kriterija u skladu s osjetljivošću na gefitinib; svi su bili Azijati, imali adenokarcinom i ili nisu nikada bili pušači ili su bili "laki" bivši pušači. Za cijelu populaciju, preživljenje bez progresije bolesti bilo je značajno bolje uz gefitinib u odnosu na kemoterapiju (12-mjesečna stopa bez progresije od 25% u odnosu na 7%, HR za progresiju 0,74). Razlika u ukupnom preživljenju nije bila statistički značajna (medijan 18,8 nasuprot 17,4 mjeseca, HR za smrt 0,90, 95% CI 0,79-1,02)[6].

Rezultati ovise o statusu EGFR mutacije. EGFR mutacije su prisutne u 60% od 437 procjenjena pacijenta; među njima, 96% je imalo bilo ekson 19 deleciju ili ekson 21 L858R mutaciju.

Za bolesnike s tumorima koji su sadržavali EGFR mutaciju, preživljenje bez progresije bolesti bilo je značajno produljeno s gefitinibom u usporedbi s terapijom karboplatin plus paklitaksel (medijan 9,5 u odnosu na 6,3 mjeseca, HR za progresiju 0,48).

Ukupno preživljavanje nije bilo povećano (medijan 22 mjeseca u obje skupine, HR 1,00).

Za one bez EGFR mutacije, preživljenje bez progresije bolesti bilo je znatno kraće s gefitinibom (medijan 1,5 u odnosu na 6,5 mjeseca, HR 2,85 za progresiju, 95% CI 2,05-3,95) . Razlika u ukupnom preživljenju nije bila statistički značajna (medijan 11,2:12,7 mjeseci, HR za smrtni ishod 1,18).

Dva dodatna ispitivanja faze III bila su provedena isključivo u bolesnika s EGFR mutacijama (West Japan Oncology Group 172 ispitivanje i North-East Japan Study Group 002 ispitivanje). Ukupni rezultati i veličina korist su u biti isti kao IPASS ispitivanju.

## **Erlotinib (22, 40-41)**

Erlotinib je uspoređen s kemoterapijom u dva randomizirana klinička ispitivanja u bolesnika čiji su svi tumori sadržavali mutacije u EGFR:

OPTIMAL ispitivanje – U OPTIMAL ispitivanju u Kini, 154 bolesnika je randomizirano na erlotinib ili gemcitabin plus karboplatina. Liječenje erlotinibom znatno poboljšava preživljenje bez progresije u usporedbi s kemoterapijom (13,1:4,6 mjeseca, HR 0,16 za progresiju, 95% CI 0,10 do 0,26). Slično, objektivna stopa odgovora bila je značajno poboljšana s erlotinibom (83:36 %).

EURTAC ispitivanje - U EURTAC ispitivanju, 174 bolesnika randomizirana su na erlotinib ili dvojni kemoterapiju na bazi platine. Preživljenje bez progresije, primarni cilj ispitivanja, bio je značajno povećan uz erlotinib u usporedbi s kemoterapijom (medijan 9,7 u odnosu na 5,2 mjeseca, HR za progresiju 0,37, 95% CI 0,25 - 0,54). Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju (medijan 19,3 i 19,5 mjeseca). Međutim, 76 % bolesnika početno liječenih kemoterapijom naknadno je dobilo EGFR TKI.

## **Afatinib (22,42-47)**

Afatinib je ireverzibilni EGFR TKI, za kojeg se pokazalo da ima kliničko djelovanje u više kliničkih ispitivanja, u 1. liniji liječenja.

Afatinib je uspoređen s kemoterapijom kao početnom terapijom za uznapredovali NSCLC u dva klinička ispitivanja faze III u bolesnika čiji tumori sadrže aktivirajuće mutacije. Učinkovitost afatiniba u ovom okruženju je ilustrirana rezultatima faze III ispitivanja Lux-Lung 3, u kojem je 345 prethodno neliječenih bolesnika bilo randomizirano na liječenje afatinibom ili cisplatinom plus pemetreksed. Primarni cilj ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti na temelju neovisne revizije.

Kod medijana praćenja od 16 mjeseci, ključni rezultati uključuju sljedeće:

Preživljenje bez progresije bolesti bilo je značajno povećano s afatinibom u usporedbi s kemoterapijom (medijan 11,1 mjeseca u odnosu na 6,9 mjeseca, 12 mjeseci bez progresije bolesti: 51% u odnosu na 21% , HR za progresiju bolesti 0,58, 95% CI 0,43 - 0,78). Objektivna stopa odgovora bila je značajno povećana s afatinibom (56%:23%). Vrijeme do progresije simptoma i kvaliteta života također su bili značajno poboljšani uz afatinib. Najčešće nuspojave uključuju proljev, osip, stomatitis, zanokticu i suhu kožu (95%, 89%, 72%, 57%, i 29 % slučajeva), te su bile u skladu s onima viđenim s drugim EGFR TKIs. Drugo kliničko ispitivanje faze III provedeno je na 364 azijska bolesnika (Lux-Lung 6), u kojem je afatinib bio uspoređen s gemcitabinom plus cisplatin. Opisano je povećano preživljenje bez progresije bolesti (11,0:5,6 mjeseci) i poboljšanom stopom odgovora (67%:23 %).

Naknadna analiza ukupnog preživljenja za svaki od navedenih ispitivanja predstavljena je 2014. g. na sastanku American Society of Clinical Oncology (ASCO). U kombiniranoj analizi 631 bolesnika, medijan ukupnog preživljenja značajno je porastao za bolesnike na afatinibu, u usporedbi s kemoterapijom (medijan 27 u odnosu na 24 mjeseca, HR 0,81, 95% CI 0,66-0,99), iako razlika nije bila statistički značajna u bilo kojem pojedinačnom ispitivanju. U oba ispitivanja, naknadna terapija može omesti ukupne rezultate preživljenja.

Kada su bili analizirani kombinirani podaci ispitivanja temeljeni na prisutnosti specifične mutacije, zabilježena je statistički značajna prednost u ukupnom preživljenju i preživljenju bez progresije bolesti u bolesnika s delecijom u eksonu 19. Postojala je značajna prednost u preživljenju bez progresije, ali ne i u ukupnom preživljenju u onih s L858R mutacijom.

### **Pemetreksed (22,48-51)**

#### **Rak pluća nemalih stanica, *prva linija liječenja***

Multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III lijeka pemetrekseda i cisplatina u odnosu na gemcitabin i cisplatin u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim (stadij IIIB ili IV) rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) koji prethodno nisu primali kemoterapiju pokazalo je da su pemetreksed i cisplatin ostvarili klinički značajnu razliku u preživljenju s obzirom na histološki tip tumora: u bolesnika s adenokarcinomom (n=847) OR za ukupno preživljenje bio je 0,84 (95%CI 0,71-0,99; p=0,033), a u bolesnika s karcinomom velikih stanica OR 0,67 (0,48-0,96; p=0,027).

Pemetreksed kao monoterapija **prethodno liječenih bolesnika** s uznapredovalim NSCLC ima manju toksičnost nego docetaksel. Učinkovitost pemetrekseda dokazana je u kliničkom ispitivanju faze 3 u kojem je 571 bolesnik s NSCLC bilo randomizirano na liječenje docetakselom (75 mg/m<sup>2</sup>) ili pemetreksedom (500 mg/m<sup>2</sup>), svaka tri tjedna. Liječenje je nastavljeno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Pemetreksed je primijenjen s folnom kiselinom 350 to 1000 mcg dnevno ili vitaminom B12 1000 mcg svakih devet tjedana zbog smanjenja incidencije hematološke toksičnosti. Deksametazon 4 mg 2xdnevno tijekom 3 dana promijenjen je zbog smanjenja kožne toksičnosti.

Objektivna stopa odgovora bila je slična, 9% za oba lijeka, kao i ukupno preživljenje (medijan 8 mjeseci u obje skupine). Pemetreksed je imao značajno manje neutropenije stupnja 3 ili 4 (5:40%), febrilne neutropenije (2:13%), primjene granulocitnog faktora rasta (3:19%) te gubitka kose (6:38%).

U sekundarnoj analizi pemetreksed je bio učinkovitiji od docetaksela u bolesnika s neskvamoznim tumorima (medijan ukupnog preživljenja 9,3:8,0 mjeseci, HR za smrtni ishod 0.78, 95% CI 0.61-1.00). Pemetreksed je bio manje učinkovit u bolesnika sa skvamoznim karcinomima (medijan ukupnog preživljenja 6,2:7,4 mjeseci, HR za smrtni ishod 1.56, 95% CI 1.08-2.26).

Rezultati ispitivanja kliničke učinkovitost pemetrekseda kao **terapije održavanja** nakon prethodnog liječenja s pemetreksedom i cisplatinom kao indukcijskom terapijom potječu iz



kliničkog ispitivanja PARAMOUNT; međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, faze III, randomizirano ispitivanje u bolesnika sa stadijem IIIB ili stadijem IV neskvamoznog NSCLC čija bolest nije napredovala nakon 4 ciklusa 1. linije terapije pemetreksedom plus cisplatin. Samo bolesnici čija je bolest imala potpuni ili djelomični odgovor na indukcijsku terapiju ili sa stabilnom bolesti i dobrim ECOG statusom od 0 ili 1 bili su randomizirani na terapiju održavanja. Od 939 bolesnika liječenih indukcijskom terapijom pemetreksedom i cisplatinom, 539 bolesnika (57,4%) randomizirano je na način da su primali terapiju održavanja ili s pemetreksedom uz najbolju potpurnu terapiju (n = 359) ili s placebom i najboljom potpurnom terapijom (n = 180). Pacijenti u skupini liječenih pemetreksedom primili su pemetreksed u dozi od 500 mg/m<sup>2</sup> na 1. dan u 21-dnevnom ciklusu, kao infuziju, uz najbolju potpurnu terapiju. Terapija održavanja se nastavila do progresije bolesti, neprihvatljivih nuspojava ili kada su je bolesnik ili liječnik odlučili zaustaviti. Bolesnici su praćeni do smrti ili zatvaranja studije. Bolesnici su u obje skupine primili istodobno lijekove s folnom kiselinom, vitaminom B12 i deksametazonom. Srednja dob bolesnika u PARAMOUNT studiji bila je 61 godina; 58% činili su muškarci. Većina (91%) je imala fazu IV bolesti. Veći udio je imao ECOG status 1 (67%) nego 0 (32%). Oko 22% bolesnika nikada nije pušilo. Demografske karakteristike bolesnika u ispitivanju bile su slične između 2 skupine bolesnika.

Primarni ishod PARAMOUNT studije bio je medijan preživljenja bez progresije bolesti. Na završnom zaključavanju podataka (engl. data lock) u ožujku 2012. iznosio je 4,44 mjeseca (95% interval pouzdanosti [CI] 4,11-5,65) u pemetreksed skupini u usporedbi s 2,76 mjeseca (95% CI 2,60-3,02) u placebo skupini, što je ukupan medijan preživljenja bez progresije bolesti povećalo 1,68 mjeseca. Omjer rizika (HR) progresije bio je 0,60 (95% CI 0,50-0,73, p <0,00001) za pemetreksed u usporedbi s placebom. Medijan ukupnog preživljavanja, mjeren od datuma randomizacije, bio je 13,86 mjeseci (95% CI 12,75-16,03) u pemetreksed skupini u usporedbi s 11,01 mjeseci u placebo skupini (95% CI 9,95 - 12,52), što je korist u ukupnom medijanu preživljenja od 2,85 mjeseca. Omjer rizika bio je 0,78 (95% CI 0,64-0,96, p = 0,0195) za bolesnike koji su primali pemetreksed u usporedbi s placebom. Kvaliteta života je ocijenjena u PARAMOUNT studiji pomoću upitnika EQ-5D, završenog na 4 vremenske točke tijekom ispitivanja. Ukupno 325 bolesnika u pemetreksed skupini i 165 bolesnika u placebo skupini imalo je podatke na početku i najmanje jednom naknadnom mjerenju tijekom terapije održavanja. Nije uočena statistički značajna razlika između dvije skupine. Više od 75% bolesnika u obje skupine zadržala je svoj status tijekom studije i nije bilo značajne razlike u promjeni statusa između 2 skupine. Stupanj 3 ili 4 ne-laboratorijskih nuspojava zabilježen je u 11,7% (42/359) bolesnika u pemetreksed skupini i 4,4% (8/180) bolesnika u placebo skupini. Najčešće nuspojave stupnja 3 ili 4 povezane s pemetreksedom bile su umor (5,3% [19/359]), anemija (6,7% [24/359]) i neutropenija (6,1% [22/359]). Bolesnici su hospitalizirani u većem broju zbog nuspojava povezanih s liječenjem u pemetreksed skupini nego li u placebo skupini (10,9% [39/359] u usporedbi s 3,3% [6/180], p = 0,003). Općenito, u više je bolesnika na pemetreksedu bila potrebna transfuzija nego li u onih na placebo (18,4% [66/359] u usporedbi s 6,1% [11/180], p <0,001). Nije bilo statistički značajne razlike između postotaka druge linije kemoterapije nakon prekida terapije održavanja s

pemetreksedom (64,3%) ili placebom (71,7%), približno jednak omjer bolesnika primao je docetaksel ili erlotinib u obje skupine.

### **Krizotinib (26,52-54)**

Krizotinib dovodi do brze tumorske regresije i objektivnog odgovora u većine bolesnika čiji tumori su pozitivni na ALK mutaciju. Učinkovitost krizotiniba dokazana je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja bolesnika s tumorima pozitivnim na ALK mutaciju:

Prethodno liječeni bolesnici – u ispitivanju faze III 347 bolesnika **prethodno liječenih kemoterapijom** temeljenoj na platini randomizirano je na terapiju krizotinibom ili monoterapiju pemetreksedom ili docatekselom. Ukoliko je došlo do progresije bolesti tijekom kemoterapije, bolesnici su mogli biti liječeni krizotinibom.

Nakon praćenja od 12 mjeseci razdoblje bez progresije bolesti, primarni ishod, značajno je porastao u skupini liječenih krizotinibom u usporedbi s kemoterapijom (medijan 7,7 : 3 mjeseca, HR za progresiju 0.49, 95% CI 0.37-0.64). Objektivna stopa odgovora značajno je povećana (65:20%), a odgovor je postignut brže nego kemoterapijom (6.3:12.6 tjedana) s dužim trajanjem (32:24 tjedna). Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju (medijan 20.3:22.8 mjeseci, HR za smrtni ishod 1.02).

Neliječeni bolesnici: 343 bolesnika koji **nisu bili prethodno liječeni kemoterapijom** randomizirani su na krizotinib ili kemoterapiju pemetreksedom plus cisplatin ili karboplatin. Razdoblje bez progresije bolesti, kao primarni ishod, bilo je statistički značajno produženo u skupini liječenih krizotinibom u usporedbi s kemoterapijom (medijan 10.9:7 mjeseci, HR 0.45, 95% CI 0.35-0.60). Objektivna stopa odgovora bila je također značajno povećana (74:45%). Razlika u ukupnom preživljenju nije se razlikovala statistički značajno ((HR 0.82, 95% CI 0.54-1.26). Liječenje krizotinibom je nastavljeno do progresije bolesti. Standardni pristup je da takvi bolesnici dobiju drugu generaciju ALK inhibitora – ceritinib.

### **Kvaliteta života**

#### **Afatinib u usporedbi s cisplatinom/gemcitabinom (55)**

Randomizirano kontrolirano ispitivanje faze III, LUX-Lung 6 već je pokazalo da afatinib u usporedbi s cisplatinom/gemcitabinom produžava PFS azijskih bolesnika s NSCLC i pozitivnim EGFR mutacijama. Sekundarni ishodi bili su ishodi sa strane bolesnika, odnosno procjena kvalitete života, što se pokazalo značajno boljim za afatinib u usporedbi s dvojnog kemoterapijom (global health status/QoL ( $p < 0.0001$ ); physical ( $p < 0.0001$ ); role ( $p = 0.013$ ); social ( $p < 0.001$ ) functioning scales).

### **4.3. Studije u tijeku**

Klinička istraživanja u tijeku registrirana u ClinicalTrial.gov nalaze se u Prilogu I.

## 5. Troškovi i ekonomske analize

### 5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uložених sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

*Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)*

*CEA* se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

*trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2*

*ICER =* -----

*Ishod (učinak) intervencije 1 - ishod intervencije 2*

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (ICER) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim ICER-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje  $v$  označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

#### *Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)*

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

## 5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza (56-66)

**Chouaid i sur., 2015.**, objavili su sustavni pregled ekonomskih analiza prve linije liječenja i liječenja održavanja karcinoma pluća ne-malih stanica, engl. Non-small-cell lung carcinoma, NSCLC. Literaturni pregled ekonomskih analiza učinjen je između 2004. i 2014.

U prvoj liniji liječenja, u neselektiranih bolesnika s uznapredovalim NSCLC, dvojna kombinacija cisplatin- gemcitabin troškovno je učinkovita u usporedbi s drugim dvojnim kombinacijama temeljenim na platini.

U bolesnika s ne-pločastim NSCLC, omjeri razlike troškova i učinkovitosti dvije intervencije (engl. Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) po postignutoj godini života (engl. life-year gained, LYG) bili su 83 537 \$, \$ 178 613 \$ i više od 300 000 \$ za kombinaciju cisplatin-pemetreksed u odnosu na cisplatin-gemcitabin, cisplatin-karboplatin-paklitaksel i karboplatin-paklitaksel-bevacizumab. Za sve osnovne kemoterapijske lijekove korištenje karboplatine povezano je s nešto višim troškovima u odnosu na cisplatin.

U svim ekonomskim analizama troškovne učinkovitosti bevacizumab je imao ICER veći od 150 000\$/QALY.

U uznapredovalom NSCLC s mutacijom epidermalnog faktora rasta, u usporedbi s kombinacijom karboplatin-paklitaksel, ciljanom terapijom koja se temelji na testiranju dostupnog tkiva, postignut je ICER od 110 644 \$/QALY, a strategija rebiopsije ICER od 122 219 \$/QALY.

U usporedbi s trojnom terapijom karboplatin-paklitaksel- bevacizumab, strategije testiranja i rebiopsije su imale ICER od 25 547 \$/QALY, odnosno 44 036 \$/QALY. U indirektnoj usporedbi erlotiniba u odnosu na gefitinib ICER je iznosio 39 431 \$/LYG i 62 419 \$/QALY.

U uznapredovalom karcinomu pluća nemalih stanica pozitivnom na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. anaplastic lymphoma kinase, ALK), ICER za prvu liniju krizotiniba u usporedbi s kemoterapijom bio je 255 970 \$/QALY.

Za terapiju održavanja, gefitinib je imao ICER od 19 214 \$/QALY, erlotinib je imao ICER od 127 343 \$/LYG, a ICER pemetrekseda varirao je između 183 589 \$ i \$ 205 597/LYG.

Autori zaključuju kako se najnovije strategije liječenja NSCLC temelje na naizgled troškovno neisplativim strategijama ukoliko uzmemo u obzir ICER ispod 50 000 \$/ QALY kao prihvatljivom granicom isplativosti, engl. treshold. Stoga je potrebno, vjerojatno na razini država, provesti raspravu uključujući javne zdravstvene organizacije i farmaceutske tvrtke, kao i kliničare i bolesnike o izazovima rastućih troškova liječenja karcinoma pluća.

Sustavnim pregledom analiza troškovne učinkovitosti **Langea i sur. 2014.**, uključeno je 19 studija uključujući bevacizumab, erlotinib i gefitinib. Većina studija analizirala je 1. liniju terapiju održavanja i 2. liniju liječenja erlotinibom, pet studija analiziralo je bevacizumab u 1. liniji liječenja. Gefitinib je analiziran samo u dvije studije.

1. linija održavanja s erlotinibom u usporedbi s najboljom potpornom terapijom može biti troškovno učinkovita. U usporedbi s docetakselom erlotinib se pokazao također troškovno

učinkovitim. Gefitinib se pokazao troškovno učinkovitim u 1. i 2. liniji liječenja (podatci samo dvije studije).

Autor, godina publikacije	Država /perspektiva	Linija liječenja	Liječenje	ICER/LYG US\$	ICER/QALY US\$
			<b>Erlotinib vs. BSC/chemotherapy</b>		
Wang et al. (2013)	China/health care system	First	Erlotinib vs. carboplatin-gemcitabine chemotherapy	30,455	85,927
Vergnenegre et al. (2012)	France Italy Germany (payer)	First maintenance	Erlotinib plus BSC vs. BSC	39,783 € (\$ 55,266) 46,931 € (\$ 65,196) 27,885 € (\$ 38,738)	
Walleiser et al. (2012)	UK Germany France Spain Italy payer	First maintenance	Erlotinib vs. BSC	20,711 € (\$ 27,430) 25,124 € (\$ 33,275) 23,271 € (\$ 30,821) 22,261 € (\$ 29,483) 21,368 € (\$ 28,300)	
Lewis et al. (2010)	UK/NHS	Second	Erlotinib vs. docetaxel		Dominant
			Gefitinib vs. chemotherapy		
Zhu et al. (2013)	China/health care system	First	Gefitinib (WT patients only) vs. routine care	35,337	57,066
Thongprasert et al. (2012)	Thailand/payer	Subsequent	Gefitinib vs. docetaxel		Dominant
			Erlotinib (various combinations)		
Chouaid et al. (2012)	France/payer	First	Erlotinib followed by docetaxel and gemcitabine (DG) vs. DG followed by erlotinib (fit elderly patients)		395,400 € (\$ 549,700)

Cilj ekonomske analize **Zenga i sur. 2014.** bio je procijeniti, iz perspektive kineskog zdravstvenog sustava troškovnu učinkovitost terapije održavanja gefitinibom nakon četiri kemoterapijska ciklusa standardne prve linije kemoterapije na bazi platine za bolesnike s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC i nepoznatim EGFR mutacijama. Terapija održavanje gefitinibom nakon prve linije kemoterapije na bazi platine za pacijente s lokalno uznapredovalim/metastatskim NSCLC s nepoznatim EGFR mutacijama nije troškovno učinkovita. Smanjenje cijene gefitiniba može biti preferencijalni izbor za ispunjavanje širokih terapijskih zahtjeva u Kini.

Rezultati potpune ekonomske analize u Kini **Zhua i sur. 2013.** pokazuju da genski vođena terapija održavanja gefitinibom s GPAP može biti troškovno isplativa opcija liječenja.

Klinički podaci su uglavnom dobiveni iz rezultata ključne studije faze III koja je ispitala liječenje održavanja gefitinibom u bolesnika s uznapredovalim NSCLC. Podaci o troškovima

su izvedeni iz perspektive kineskog zdravstvenog sustava. Primarni ishod bio je omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (engl. Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) kod granice isplativosti spremnosti za plaćanje (engl. willingness-to-pay, WTP) od 3 BDP-a po glavi stanovnika Kine. Analize osjetljivosti korištene su za istraživanje utjecaja nesigurnosti na rezultate. Bio je analiziran utjecaj gefitiniba na program pomoći pacijentu, engl. Patient assistance program, GPAP.

Nakon EGFR genotipizacije, liječenje održavanja gefitinibom za napredni NSCLC s EGFR mutacijama povećava očekivani životni vijek za 0,74 godina i 0,46 QALY-a u usporedbi s rutinskim praćenjem, kod dodatnih troškova od 26149,90 USD (7178,20 \$ s GPAP). ICER za održavanje gefitinibom je 57066,40 \$ i 15664,80 \$ po postignutom QALY-u (kod diskontne stope od 3%), bez i sa GPAP. Korisnost preživljavanja bez progresije bolesti, omjer rizika preživljavanja bez progresije bolesti za liječenje gefitinibom i troškovi gefitiniba po dozi su tri čimbenika koji su imali najveći utjecaj na rezultate.

Rezultati **pan-Canadian Oncology Drug Review, 2014.**, pokazali su slijedeće rezultate ICER-a za afatinib: Afatinib u odnosu na pemetreksed/cisplatin: ICER 25069 \$/QALY; Afatinib u odnosu na gefitinib: ICER od 39000\$/QALY do 211000 \$/QALY.

Rezultati analiza troškovne učinkovitosti **Wanga i sur. 2013.** monoterapije erlotinibom pokazali su troškovnu učinkovitost erlotiniba u usporedbi s kemoterapijom temeljenoj na platini (karboplatin-gemcitabin) u 1. liniji liječenja uznapredovalog NSCLC s pozitivnim EGFR mutacijama u kineskom zdravstvenom sustavu.

### 5.3. Hrvatska

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti.

Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

## 6. Organizacijski, socijalni i etički aspekti

### 6.1. Organizacijski aspekti

#### 6.1.1. Smjernice i stajališta profesionalnih stručnih društava (10,18,67-68)

Smjernice (europske, američke ili nacionalne) za sistemsku terapiju bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinom pluća nemalih stanica nalaze se u Tablici 6.1.1.

Prikazan je sažetak preporuka liječenja prema linijama liječenja, općem stanju bolesnika, mutacijama EGFR ili ALK kao i preporuke za testiranje na prisutnost EGFR ili ALK mutacija. Za donošenje odluka o liječenju pojedinog bolesnika potreban je detaljan uvid u navedene kliničke smjernice.

**Tablica 6.1.1. Smjernice (europske, američke ili nacionalne) za sistemsku terapiju bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinom pluća ne-malih stanica**

Smjernice (europske, američke, nacionalne, stručnog društva) / Godina izdavanja	Preporuka liječenja	Razina dokaza / Snaga preporuke (ESMO*; NCCN**)
Europske smjernice, ESMO 2014.	Sistemska terapija za uznapredovali ili metastatski karcinom pluća ne-malih stanica	
	Sistemsku terapiju treba primijeniti kod svih bolesnika stadija bolesti IV, s dobrim općim stanjem, PS 0-2.	I, A
	<b>1. linija liječenja</b>	
	<b>Bolesnici s PS 0-2</b>	
	Dva lijeka, terapija temeljena na spojevima platine.	I, A
	U podskupini neskvamoznih tumora i bolesnika liječenih trećom generacijom lijekova, uključujući gemcitabin i taksane, ciplatin treba biti terapija izbora.	I, B
	Pemetreksed je lijek izbora u odnosu na gemcitabin ili docetaxel u bolesnika s neskvamoznim tumorima.	II, A
	Liječenje pemetreksedom treba biti ograničeno za neskvamozne NSCLC u bilo kojoj liniji liječenja.	I, A
	Bevacizumab u kombinaciji s paklitaxelom-karboplatinom može se preporučiti bolesnicima s neskvamoznim NSCLC i PS 0-1 nakon što se isključe kontraindikacije.	I, A



	Bevacizumab u kombinaciji s drugom kemoterapijom temeljenoj na platini može se preporučiti određenim bolesnicima s neskvamoznim NSCLC i PS 0-1.	I, A
	Kombinacija kemoterapije koja nije temeljena na platini s trećom generacijom lijekova, samo ukoliko je terapija temeljena na platini kontraindicirana.	I, A
	Kod većine bolesnika preporuča se 4 ciklusa kemoterapije, maksimalno 6 ciklusa.	II, B
	<b>Bolesnici s PS ≥ 2</b>	
	Kemoterapija produžava preživljenje i kvalitetu života u usporedbi s najboljom potpornom terapijom.	I, B
	Monoterapija gemcitabinom, vinorelbinom i taksanima predstavlja terapiju izbora.	I, B
	Kemoterapija temeljena na karboplatinu može se razmotriti kod određenih bolesnika s PS2.	II, A
	<b>Bolesnici s PS 3-4</b>	
	Trebaju dobiti najbolju potpurnu terapiju ukoliko nemaju EGFR mutaciju.	II, B
	<b>Bolesnici starije životne dobi</b>	
	Pokazano je bolje preživljenje u određenih bolesnika starosti 70-89 godina s PS 0-2 koji imaju adekvatnu funkciju organa uz terapiju temeljenu na karboplatinu.	I, B
	Za ostale klinički neselektirane bolesnike monoterapija predstavlja standard liječenja.	I, B
	<b>Bolesnici s EGFR mutacijama</b>	
	Erlotinib, gefitinib ili afatinib.	I, A
	Bolesnici s PS 3-4 također mogu dobiti erlotinib, gefitinib ili afatinib.	II, A
	Kod bolesnika s EGFR WT erlotinib, gefitinib ili afatinib nisu preporučeni u 1. liniji liječenja, jer kemoterapija ima dokazano bolji učinak.	I, A
	<b>Bolesnici s ALK mutacijom</b>	
	Krizotinib je lijek izbora.	I, A
	<b>Terapija održavanja</b>	
	Samo kod bolesnika s PS 0-1 nakon 1. linije kemoterapije.	
	Bolesnici s neskvamoznim karcinomom nakon 4 ciklusa kemoterapije temeljene na platini imali su poboljšanje u razdoblju bez ponovne pojave bolesti i ukupnog preživljenja uz pemetreksed.	I, B

	Liječenje erlotinibom ukazalo je na poboljšanje razdoblja bez ponovne pojave bolesti i ukupnog preživljenja kod svih histoloških tipova.	I, B
	Nastavak liječenja pemetreksedom nakon 4 ciklusa cisplatina i pemetrekseda preporuča se bolesnicima s neskvamoznim karcinomom.	I, B
	Odluka o terapiji održavanja mora uzeti u obzir histološki nalaz, odgovor na liječenje spojevima platine, toksičnost nakon 1. linije liječenja, PS i bolesnikove prioritete.	I, B
	<b>2. linija liječenja</b>	
	<b>Bolesnici s progresijom bolesti nakon 1. linije liječenja, s PS 0-2</b>	
	Jednako učinkovite opcije su pemetreksed za neskvamozne karcinome ili docetaksel.	I, B
	Erlotinib je dodatna mogućnost u bolesnika s nepoznatim EGFR statusom ili EGFR WT.	II, B
	<b>Bolesnici s EGFR mutacijama</b> trebaju dobiti erlotinib, gefitinib ili afatinib ukoliko je nisu dobili u 1. liniji.	I, A
	Liječenje može biti produženo ukoliko je bolest pod kontrolom, a nuspojave prihvatljive.	II, B
	<b>Bolesnici s ALK mutacijama</b> trebaju dobiti krizotinib ukoliko ga nisu dobili u 1. liniji liječenja.	I, A
	<b>Daljnje linije liječenja</b>	
	Erlotinib je indiciran za <b>bolesnike s nepoznatim EGFR statusom</b> koji prethodno nisu liječeni erlotinibom, gefitinibom ili afatinibom, s PS 0-3.	II, B
	Svaki bolesnik s <b>EGFR mutacijama</b> treba dobiti erlotinib, gefitinib ili afatinib ukoliko prethodno nisu liječeni navedenim lijekovima.	I, A
	Svaki bolesnik s <b>ALK mutacijama</b> treba dobiti krizotinib ukoliko ga nije dobio u prethodnom liječenju.	I, A
	<b>TESTIRANJE na EGFR i ALK mutacije</b>	
	<b>EGFR mutacije</b>	
	Svi neskvamozni karcinomi u bolesnika s uznapredovalom/opetovanom bolesti trebaju biti testirani na EGFR mutacije.	I, A
	Preporuča se obuhvatno testiranje na mutacije eksona 18-21, a kao minimum, gdje su izvori ili materiji limitirani, treba biti utvrđena najčešća mutacija, delecija na eksonu 19.	I, A
	Testiranje se može razmotriti kod bolesnika sa skvamoznim karcinomom koji nikada nisu pušili.	IV, B

	<b>ALK mutacije</b>	
	Svi neskvamozni karcinomi u bolesnika s uznapredovalom/opetovanom bolesti trebaju biti testirani na ALK mutacije.	II, A
	Metoda izbora je FISH metoda.	I, A
	Može se razmotriti kod bolesnika sa skvamoznim karcinomom koji nikada nisu pušili.	III, B
<b>Američke smjernice, NCCN, 2015.</b>	<b>Sistemska terapija za uznapredovali ili metastatski karcinom pluća nemalih stanica</b>	
	<b>1. linija liječenja</b>	
	<b>Bolesnici bez EGFR ili ALK mutacija</b>	
	Dvojna kemoterapija sama kod bolesnika s dobrim općim stanjem, PS 0-1.	Kategorija 1
	Bevacizumab + kemoterapija bolesnika s dobrim općim stanjem, PS 0-1. Bevacizumab treba primijeniti do progresije bolesti.	Kategorija 2A
	Kod bolesnika s neskvamoznim karcinomom dokazana je veća učinkovitost i manja toksičnost terapije cisplatin/pemetreksed u usporedbi s terapijom cisplatin/gemcitabin.	Kategorija 1
	Kod bolesnika sa skvamoznim karcinomom dokazana je veća učinkovitost terapije cisplatin/gemcitabin u usporedbi s terapijom cisplatin/pemetreksed.	Kategorija 1
	Preporuča se kombinacija dva citostatika, treći ne povećava preživljenje. Kemoterapija jednim lijekom može biti primjerena kod određene skupine bolesnika.	Kategorija 2A
	Cisplatin ili karboplatin imaju dokazanu učinkovitost u kombinaciji s bilo kojim od navedenih lijekova: paklitkselom, docetakselom, gemcitabinom, etopozidom, vinblastinom, vinorebinom, pemetreksedom ili paklitakselom vezanim uz albumin.	Kategorija 2A
	Učinak liječenja potrebno je procijeniti nakon 1-2 ciklusa, kasnije svaka 2-4 ciklusa.	Kategorija 2A
	<b>Bolesnici s EGFR mutacijama</b>  (Erlotinib se najčešće primjenjuje u SAD-u zbog ograničene primjene gefitiniba koji se može primijeniti gdje je dostupan.)	
	Erlotinib kod bolesnika s aktivnim EGFRmutacijama. Gefitinib, u zemljama gdje je odobren.	Kategorija 1
	Afatinib kod bolesnika s aktivnim EGFR mutacijama.	Kategorija 1
	<b>Bolesnici s ALK mutacijama</b>	

	Krizotinib je indiciran kod bolesnika s mutacijom receptorske tirozin kinaze (mutacija ALK).	Kategorija 1
	<b>Terapija održavanja</b> (u odsustvu progresije bolesti nakon 4-6 provedenih ciklusa primjena barem jednog lijeka iz 1. linije liječenja ili primijena lijeka koji nije davan u 1. liniji liječenja)	Kategorija 2A
	<b>Bolesnici bez EGFR ili ALK mutacija</b>	
	Bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom nastaviti do pojave pokazatelja progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.	Kategorija 2A
	Bevacizumab nakon 4-6 ciklusa kombinacije dvaju citostatika temeljene na platini i bevacizumaba.	Kategorija 1
	Nastavak pemetrekseida nakon 4-6 ciklusa cisplatine i pemetrekseida (za bolesnike s neskvamoznim karcinomom).	Kategorija 1
	Nastavak bevacizumaba+pemetrekseid nakon 4-6 ciklusa bevacizumaba, pemetrkseida, cisplatine/karboplatine kod bolesnika s neskvamoznim karcinomom.	Kategorija 2A
	Nastavak gemcitabinom nakon 4-6 ciklusa kombinacije dvaju citostatika temeljene na platini.	Kategorija 2 B
	Pemetrekseid nakon 4-6 ciklusa kombinacije dvaju citostatika, temeljene na platini, kod bolesnika s neskvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica.	Kategorija 2 B
	Erlotinib nakon 4-6 ciklusa kombinacije dvaju citostatika, temeljene na platini.	Kategorija 2 B
	Docetaksel nakon 4-6 ciklusa kombinacije dvaju citostatika, temeljene na platini bolesnika sa skvamoznim karcinomom pluća nemalih stanica.	Kategorija 2A
	<b>Bolesnici s EGFR ili ALK mutacijama</b>	
	<b>Terapija održavanja s ciljanom terapijom</b> jedino kod bolesnika s EGFR ili ALK mutacijama koji su imali objektivnu regresiju bolesti tijekom njihove primjene (erlotinib, gefitinib, afatinib, krizotinib, ceritinib).	Kategorija 2A
	<b>Daljnje linije liječenja</b>	
	<b>2. linija liječenja</b> za bolesnike s progresijom bolesti nakon 1. linije liječenja: monoterapija docetakselom, pemetrekseidom ili erlotinibom.	Kategorija 2A
	Docetaksel ima bolji učinak od vinorelbina ili itofosfamida.	Kategorija 2A
	Pemetrekseid ima jednak učinak docetakselu s manjom toksičnošću u bolesnika s adenokarcinomom ili karcinomom velikih stanica (neskvamozni karcinomi pluća nemalih stanica).	Kategorija 2A
	Ramucirumab+docetaksel poboljšavaju preživljenje u usporedbi s	Kategorija

	docetakselom kao monoterapijom.	2A
	Erlotinib je učinkovitiji u odnosu na najbolje potporno liječenje.	Kategorija 2A
	Afatinib je indiciran kod bolesnika s <b>EGFR mutacijama</b> .	Kategorija 2A
	Ceritinib je indiciran kod bolesnika s <b>ALK mutacijom</b> .	Kategorija 2A
	Ceritinib je indiciran kod bolesnika s <b>ALK mutacijom</b> koji imaju progresiju bolesti na terapiji krizotinibom ili ne podnose terapiju krizotinibom.	Kategorija 2A
	<b>TESTIRANJE na EGFR i ALK mutacije</b>	
	Testiranje na EGFR mutacije preporuča se kod bolesnika s neskvamoznim karcinomom (npr. adenokarcinomom, karcinomom velikih stanica) ili NSCLC NOS jer su erlotinib (getifinib u zemljama gdje je odobren) i afatinib preporučeni u liječenju bolesnika s pozitivnim EGFR mutacijama.	Kategorija 1
	Testiranje na ALK mutacije preporuča se kod bolesnika s neskvamoznim karcinomom (npr. adenokarcinomom, karcinomom velikih stanica) ili NSCLC NOS jer je krizotinib preporučan za bolesnike s pozitivnom ALK mutacijom.  Standardna metoda detekcije je FISH metoda.	Kategorija 1
	Bolesnici sa skvamoznim karcinomom čini se nemaju navedene mutacije, pa se rutinsko testiranje ne preporuča (prema literaturnim podacima opažena učestalost EGFR mutacija je 2,7% s pouzdanošću da je prava incidencija mutacija manja od 3,6%). Može se razmotriti kod bolesnika koji nikada nisu pušili ili čija je histologija temeljena na malom biopsičkom uzorku ili miješanom uzorku.	Kategorija 2A
<b>NICE, UK, 2011.</b>	<b>Sistemska terapija bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica stadija III ili IV</b>	
	Kemoterapiju treba preporučiti bolesnicima s karcinomom pluća nemalih stanica stadija III ili IV s <i>dobrim općim stanjem (PS 0 i 1 ili Karnofsky 80-100)</i> s ciljem poboljšavanja preživljenja, kontrole bolesti i kvalitete života.	Nije navedeno
	Kemoterapija treba biti kombinacija lijeka treće generacije (docetaksel, gemcitabin, paklitaksel ili vinorelbin) plus spojeva platine. Mogu se primijeniti cisplatin ili karboplatin, uzimajući u obzir toksičnost, učinkovitost i prikladnost uporabe.	Nije navedeno
	Bolesnici koji ne toleriraju kombinacije temeljene na platini mogu dobiti monoterapiju trećom generacijom citostatika.	Nije navedeno
	Monoterapija docetakselom može se razmotriti ukoliko je 2. linija liječenja pogodna nakon relapsa nakon primjene prethodne kemoterapije.	Nije navedeno

	Gefitinib je preporučen za primjenu u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC ukoliko imaju pozitivnu EGFR-TK mutaciju i proizvođač omogući lijek s cijenom dogovorenom pod tzv. Patient access scheme.	Nije navedeno
	Erlotinib je preporučen unutar odobrene indikacije kao alternativa docetakselu u 2. liniji liječenja bolesnika s NSCLC samo ukoliko su troškovi liječenja jednaki docetakselu. Nije preporučen u 3. liniji terapije ili u 2. liniji kod bolesnika koji ne toleriraju ili imaju kontraindikacije na docetaksel.	Nije navedeno
	Pemetreksed u kombinaciji s cisplatinom je preporučen kao mogućnost u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC samo ako se radi o adenokarcinomu ili karcinomu velikih stanica.	Nije navedeno
	Pemetreksed je preporučen u terapiji održavanja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC samo ako se ne radi o skvamoznom karcinomu ako bolest nije progredirala nakon kemoterapije temeljene na platini u kombinaciji s gemcitabinom, paklitakselom ili docetakselom. Bolesnici koji su pemetreksed dobili u 1. liniji liječenja u kombinaciji s cisplatinom ne mogu dobiti pemetreksed u terapiji održavanja.	Nije navedeno
<b>Hrvatske smjernice, 2011.</b>	<b>Sistemska terapija u bolesnika s proširenim karcinomom pluća nemalih stanica (stadij IV)</b>	
	<p><b>Prva linija liječenja</b></p> <p>U bolesnika s <b>dobrim općim stanjem (PS 0 i 1)</b> preporučuje se primjena kombinacije dva citostatika u prvoj liniji liječenja. Preporučuju se kombinacije temeljene na platini jer imaju bolji stupanj odgovora i preživljenje. Kombinacije temeljene na cisplatinu nešto su učinkovitije nego kombinacije temeljene na karboplatini. Karboplatina ima slabije izraženu nehematološku toksičnost (mučnina, nefrotoksičnost, neurotoksičnost), a uzrokuje naglašeniju trombocitopeniju u usporedbi s cisplatinom.</p> <p>Lijekovi koji se mogu primjenjivati s platinom u prvoj liniji liječenja uključuju treću generaciju citotoksičnih lijekova: gemcitabin, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed, vinorelbin, a dolazi u obzir i etopozid.</p> <p>U bolesnika koji ne mogu primiti kombinaciju temeljenu na platini preporučuje se kombinacija dva lijeka bez platine.</p> <p>U bolesnika s <b>PS2</b>, preporučuje se kemoterapija jednim lijekom. Ukoliko se donese odluka o provođenju liječenja s kombinacijom dva lijeka, potrebno je provesti pojačano potporno liječenje.</p> <p>Podaci iz literature nedostatno ukazuju na optimalni izbor prve linije liječenja u <b>bolesnika starije životne dobi</b>. U starijih bolesnika osobito je naglašena potreba kvalitetnog razmatranja općeg stanja (PS) te komorbiditeta.</p> <p>Nakon započinjanja prve linije liječenja potrebno je procijeniti učinak</p>	Nije navedeno

	<p>liječenja nakon svaka dva ciklusa (RTG/CT toraksa): ukoliko postoji odgovor na terapiju nakon 2 ciklusa (parcijalna (PR) ili kompletna remisija (CR) bolesti) apliciraju se još 2 ciklusa terapije; ukoliko nakon 4 ciklusa terapije dolazi do daljeg odgovora (CR ili PR) i bolesnik dobro podnosi kemoterapiju, mogu se aplicirati još 2 ciklusa iste kemoterapije; ukoliko nakon 4 ciklusa kemoterapije radiološki nalaz pokazuje stabilnu bolest (SD), kemoterapija se može prekinuti, a bolesnika naručiti na radiološku kontrolu svakih 6-8 tjedana; kada se ustanovi progresija, primijeniti 2. liniju liječenja.</p> <p>Ukoliko se nakon 2. ili 4. ciklusa kemoterapije detektira progresija bolesti (PD), kemoterapiju treba prekinuti i primijeniti 2. liniju liječenja.</p> <p>U prvoj liniji liječenja ne preporučuje se više od šest ciklusa kemoterapije.</p> <p><b>U bolesnika s aktivirajućim EGFR mutacijama</b> u prvoj liniji liječenja preporučuje se primjena gefitiniba ili erlotiniba. Ako je status mutacija nepoznat ili nema mutacija preporučuje se prvolinijsko liječenje kemoterapijom. Ne preporučuje se primjena erlotiniba i gefitiniba u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima.</p> <p>U bolesnika <b>s adenokarcinomom koji nemaju aktivirajuću EGFR mutaciju</b>, preporučuje se u prvoj liniji liječenja kemoterapiji temeljenoj na platini (paklitaksel-karboplatina i gemcitabin-cisplatina) dodati bevacizumab. Bevacizumab je kontraindiciran u bolesnika s hemoptizama, karcinomom pluća pločastih stanica, značajnom kardiovaskularnom bolesti, nekontroliranom hipertenzijom, koagulopatijom. Bevacizumab se ordinira do progresije bolesti.</p> <p>U bolesnika s <b>PS 3 ili 4</b> preporučuje se potporna terapija.</p>	
	<p><b>Druga linija liječenja</b></p> <p>U bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom ili nakon prve linije liječenja, a zadovoljavajućeg su PS, preporuča se druga linija liječenja.</p> <p>U drugoj liniji liječenja obično se ordinira monoterapija, najčešće docetaksel, pemetreksed (neplanocelularni karcinomi), erlotinib ili gefitinib. Ovisno o prvolinijskoj terapiji, odgovoru na istu može se ordinirati i kombinacija dva citostatika temeljena na platini.</p> <p>Radiološka kontrola potrebna je nakon svaka 2 ciklusa: ukoliko nakon prva dva ciklusa radiološki nalaz pokazuje regresiju bolesti, primijeniti još 2 ciklusa iste terapije; ukoliko nakon prva 2 ciklusa radiološki nalaz pokazuje stabilnu bolest mogu se primijeniti još 2 ciklusa ako bolesnik dobro podnosi kemoterapiju; ukoliko nakon prva 2 ciklusa radiološki nalaz pokazuje progresiju bolesti, terapiju treba prekinuti i ordinirati treću liniju liječenja.</p> <p>Lijekovi koji se ordiniraju u drugoj liniji liječenja mogu se primjenjivati do progresije bolesti.</p>	Nije navedeno
	<p><b>Treća linija liječenja</b></p> <p>Kada dođe do progresije bolesti tijekom ili nakon druge linije</p>	Nije navedeno

	<p>liječenja može se primijeniti treća linija liječenja. U bolesnika s PS 0 – 3 koji prethodno nisu liječeni erlotinibom ili gefitinibom preporučuje se primjena erlotiniba. Erlotinib se primjenjuje do progresije bolesti/neprihvatljive toksičnosti.</p> <p>Nema dovoljno podataka koji bi preporučili primjenu citotoksičnih lijekova u trećoj liniji liječenja.</p>	
--	--	--

**\*ESMO Levels of evidence and grades of recommendation, 2014.**

**Levels of evidence**

**I** Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of wellconducted randomised trials without heterogeneity

**II** Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity

**III** Prospective cohort studies

**IV** Retrospective cohort studies or case–control studies

**V** Studies without control group, case reports, experts opinions

**Grades of recommendation**

**A** Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended

**B** Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

**C** Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,...), optional

**D** Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended

**E** Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

**\*\*NCCN Categories of Evidence and Consensus, NCCN, 2015.**

**Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

## 6.2. Etički aspekti (69)

### *Zakon o zdravstvenoj zaštiti, s izmjenama i dopunama*

Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, člankom 3. svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, u skladu s odredbama navedenog Zakona i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju. Člankom 11. zdravstvena zaštita stanovništva Republike Hrvatske provodi se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiranosti, dostupnosti i cjelovitog pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a specijaliziranog pristupa u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Članakom 22. u ostvarivanju zdravstvene zaštite svaka osoba u skladu s odredbama navedenog Zakona i propisima obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Prilikom korištenja zdravstvene zaštite osoba ostvaruje i prava sukladno zakonu o zaštiti prava pacijenata.



Varijacije skrbi u različitim europskim zemljama, inicijative na razini EU, te moguće posljedice za hrvatsko društvo

Prije navedene razlike u preživljenju između pojedinih zemalja za rak pluća prisutne su i kod drugih malignoma. Rezolucija Europskog Parlamenta od 10. travnja 2008. (2009/C 247 E/04) prepoznala je ove nejednakosti, posebice kod novih zemalja članica EU u odnosu na stare, a problem pristupa inovativnim lijekovima ističe kao jedan od razloga za te nejednakosti. Stoga poziva Europsku Komisiju da poduzme odgovarajuće aktivnosti u svrhu smanjivanja navedenih razlika, između ostalog da se osigura i dostupnost inovativnih lijekova za rak svim pacijentima kojima su potrebni u svim zemljama članicama, uz ostale relevantne aktivnosti (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.CE.2009.247.01.0011.01.ENG>).

Unatoč smjeru na koje je ukazao Europski Parlament navedenom rezolucijom, za provedbu su i dalje odgovorne individualne zemlje članice prema članku 152. Sporazuma Europske komisije (Article 152 of the EC Treaty). Dosadašnja istraživanja za neke druge karcinome u sklopu EURO CARE-4 studije, koja su pratila učinkovitost preporuka navedenih europskih inicijativa za poboljšanje preživljenja na osnovu primjene standardnih terapija i makroekonomskih pokazatelja pokazala su varijabilnost u dobivanju standardne terapije, te linearnu korelaciju ukupne nacionalne potrošnje za zdravstvo sa preživljenjem.

Nemogućnost hrvatskih pacijenata da dobiju inovativne lijekove koji im mogu produžiti život bi stoga bila u neskladu s gore navedenom rezolucijom, a također bi mogla utjecati na smanjenje preživljenja u odnosu na bogatije europske zemlje u kojima bi pacijenti imali pristup. Za hrvatsko društvo to bi moglo značiti veće gubitke kvantificirane DALY-ima i YLL zbog raka pluća u odnosu na europske zemlje kroz nekoliko godina, posebice u mlađim dobnim skupinama i kod žena, imajući u vidu epidemiološke odrednice subpopulacije kojoj je terapija namijenjena.

## 7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije (21-22,70-81)

Sažetak preporuka HTA ustanova Velike Britanije, Škotske, Francuske i Australije za primjenu afatiniba, erlotiniba, gefitiniba, krizotiniba i pemetekseda nalazi se u Tablici 7.1. Ukoliko nije preporučena primjena određenog lijeka, osnovni razlog bio je troškovna neučinkovitost, a prema granicama isplativosti određene države. Većina je različitim mehanizmima ili ugovorima s proizvođačima pojedinih lijekova smanjila cijenu lijekova koji su tada postali troškovno učinkoviti.

HTA ustanova	Lijek / Preporuka
	<b>afatinib</b>
NICE, Velika Britanija	Travanj 2014. Preporučeno u Velikoj Britaniji kao mogućnost unutar odobrene indikacije u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC ukoliko su pozitivni na EGFR-TK mutaciju, koji prethodno nisu dobivali EGFR inhibitore, a proizvođač omogućio umanjenu cijenu dogovorenu od tzv. Patient Access Scheme, PAS.
SMC, Škotska	Ožujak 2014. Preporučeno je u Škotskoj kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC s aktivirajućim EGFR mutacijama, a koji nisu dobivali EGFR inhibitore. Preporuka se temelji na rezultatima dva RCT-a faze III gdje je afatinib bio značajno učinkovitiji od kemoterapije u primarnom ishodu – razdoblje bez ponovne pojave bolesti. Preporuka je uzela u obzir tzv. Patient Access Scheme, PAS, zbog čega je umanjena cijena lijeka omogućila troškovno učinkovitost afatiniba. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib_Giotrif_FINAL_November_2013_AMENDED_07.03.14_FOR_WEBSITE_.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib_Giotrif_FINAL_November_2013_AMENDED_07.03.14_FOR_WEBSITE_.pdf</a>
HAS, Francuska,	Veljača 2014. Preporučeno je u Francuskoj za stavljanje na listu lijekova čije troškove snosi nacionalno zdravstveno osiguranje i na listu lijekova odobrenu za bolničko liječenje u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC s aktivirajućom EGFR mutacijom. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/giotrif_version_anglaise_ct13272.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/giotrif_version_anglaise_ct13272.pdf</a>
PBAC, Australija	Srpanj 2013. Preporučeno je u Australiji u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB) ili metastatskim neskvamoznim NSCLC (stadij IV) ili NOS ukoliko su pozitivni na EGFR-TK mutaciju. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-second-third-line-psd-07-2013.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-second-third-line-psd-07-2013.pdf</a>
	<b>gefitinib</b>
NICE, Velika Britanija	Srpanj 2010. Preporučeno u Velikoj Britaniji u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC ako su pozitivni na EGFR-TK mutaciju i proizvođač omogućio umanjenu cijenu dogovorenu pod tzv. Patient access scheme.
SMC, Škotska	Studenj 2010. Nije preporučeno za primjenu u Škotskoj za lokalno uznapredovali ili metastatski NSCLC s aktivirajućim mutacijama EGFR, jer trošak liječenja ne opravdava prihvaćanje liječenja u Škotskoj usprkos dokazanoj kliničkoj učinkovitosti kod bolesnika koji prethodno nisu liječeni, u odnosu na kemoterapiju temeljenu na platini u primarnom ishodu - razdoblje bez ponovne pojave bolesti. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/gefitinib_Iressa_RESUBMISSION_FINAL_November_2010.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/gefitinib_Iressa_RESUBMISSION_FINAL_November_2010.pdf</a>

	0_for_website.pdf
HAS, Francuska	Studeni 2009. Preporučeno je u Francuskoj za stavljanje na listu lijekova čije troškove snosi nacionalno zdravstveno osiguranje i na listu lijekova odobrenu za bolničko liječenje u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC s aktivirajućom EGFR mutacijom. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/iressa_ct_6839.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/iressa_ct_6839.pdf</a>
PBAC, Australija	Srpanj 2013. Preporučeno je u Australiji u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim neskvamoznim NSCLC ili NOS ukoliko su pozitivni na EGFR-TK mutaciju, jer je i proizvođač omogućio umanjenu cijenu, koja je omogućila troškovnu učinkovitost liječenja gefitinibom. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/gefitinib-psd-07-2013.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/gefitinib-psd-07-2013.pdf</a>
	<b>erlotinib</b>
NICE, Velika Britanija	Lipanj 2012. Erlotinib se preporuča u Velikoj Britaniji kao mogućnost u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC ako su pozitivni na EGFR-TK mutaciju, a proizvođač omogućio umanjenu cijenu lijeka dogovorenu pod tzv. Patient Access Scheme-PAS.
SMC, Škotska	Siječanj 2012. Preporučeno za primjenu u Škotskoj u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC s aktivirajućom mutacijom EGFR, a zbog značajnog poboljšanja razdoblja bez ponovne pojave bolesti u usporedbi s kemoterapijom temeljenoj na platini. Preporuka je uzela u obzir tzv. Patient Access Scheme, PAS, zbog čega je popravljena troškovna učinkovitost erlotiniba. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/erlotinib_Tarceva_FINAL_December_2011_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/erlotinib_Tarceva_FINAL_December_2011_for_website.pdf</a>
HAS, Francuska	Lipanj 2012. Preporučeno je u Francuskoj za stavljanje na listu lijekova čije troškove snosi nacionalno zdravstveno osiguranje i na listu lijekova odobrenu za bolničko liječenje u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC s aktivirajućom EGFR mutacijom. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/tarceva_ct_12040.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/tarceva_ct_12040.pdf</a>
PBAC, Australija	Srpanj 2012. Nije preporučeno za primjenu u Australiji u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC s aktivirajućom EGFR mutacijom zbog troškovne neučinkovitosti. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/erlotinib.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/erlotinib.pdf</a>
	<b>krizotinib</b>
NICE, Velika Britanija	Rujan 2013. Nije preporučeno za primjenu u Velikoj Britaniji unutar terapijske indikacije, bolesnika prethodno liječenih s uznapredovalim NSCLC, pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (ALK), jer nije troškovno učinkovit (ICER u usporedbi s docetaxelom veći je od 100.000 £/QALY, a u usporedbi s najboljom potpornom terapijom 50.200 £/QALY).
SMC, Škotska	Rujan 2013. Preporučeno za primjenu u Škotskoj kod bolesnika prethodno liječenih bolesnika s uznapredovalim NSCLC, pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (ALK), temeljem rezultata RCT-a faze III, gdje je značajno poboljšano razdoblje bez progresije bolesti u odnosu na standardnu kemoterapiju. Preporuka je uzela u obzir tzv. Patient Access Scheme, PAS, zbog čega je popravljena troškovna učinkovitost krizotiniba. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_Resubmission_FINAL_September_2013_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_Resubmission_FINAL_September_2013_website.pdf</a>
HAS, Francuska	Travanj 2013. Preporučeno je u Francuskoj za stavljanje na listu lijekova čije troškove snosi nacionalno zdravstveno osiguranje i na listu lijekova odobrenu za bolničko liječenje u 2. liniji

	liječenja bolesnika s uznapredovalim NSCLC s pozitivnom ALK mutacijom. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/xalkori_ct_12648.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/xalkori_ct_12648.pdf</a>
PBAC, Australija	Ožujak 2014. Nije preporučeno u Australiji unutar terapijske indikacije, bolesnika prethodno liječenih s uznapredovalim NSCLC, pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (ALK), jer nije troškovno učinkovit. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/crizotinib-psd-03-2014.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/crizotinib-psd-03-2014.pdf</a>
	<b>pemetreksed</b>
NICE, Velika Britanija	Rujan 2009. Pemetreksed u kombinaciji s cisplatinom je preporučeno kao mogućnost u 1. liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC samo ako se radi o adenokarcinomu ili karcinomu velikih stanica.
	Lipanj 2010. Pemetreksed je preporučeno u terapiji održavanja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC samo ako se ne radi o skvamoznom karcinomu, ako bolest nije progredirala nakon kemoterapije temeljene na platini u kombinaciji s gemcitabinom, paklitakselom ili docetakselom. Bolesnici koji su pemetreksed dobili u 1. liniji liječenja u kombinaciji s cisplatinom ne mogu dobiti pemetreksed u terapiji održavanja.
SMC, Škotska	Studeni 2014. Preporučeno je za primjenu u Škotskoj kao monoterapija, za terapiju održavanja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC neskvamoznih stanica, u bolesnika čija bolest nije progredirala nakon kemoterapije temeljene na platini. Preporuka se temelji produljenjem ukupnog preživljenja i razdoblja bez ponovne pojave bolesti. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed__Alimta__FINAL_November_2014_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed__Alimta__FINAL_November_2014_for_website.pdf</a>
HAS, Francuska	Svibanj 2010. Preporučeno je u Francuskoj za stavljanje na listu lijekova odobrenu za bolničko liječenje, kao monoterapija u terapiji održavanja lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC koji nisu skvamozni karcinomi, u bolesnika koji nemaju progresiju bolesti nakon 1. linije kemoterapije temeljene na platini. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/alimta_ct_7892.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/alimta_ct_7892.pdf</a>
PBAC, Australija	Ožujak 2010. Nije preporučeno u 1. liniji u kombinaciji s cisplatinom lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC koji nisu skvamozni karcinomi, jer nije troškovno učinkovit za primjenu u Australiji. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/PEMETREXED_DISODIUM_Mar_2010.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/PEMETREXED_DISODIUM_Mar_2010.pdf</a>

## **Afatinib, erlotinib, gefinitib**

### **Cancer Care Ontario, 2014.**

Preporuke za liječenje odraslih bolesnika oboljelih od unapredovalog raka pluća ne-malih stanica (NSCLC), stadij IIIB ili IV

Ne preporuča se prva linija liječenja s EGFR tirozin kinaza inhibitorom (TKI) u bolesnika kod kojih nije provedeno testiranje na EGFR mutacije ili klinički izabranih bolesnika. Dostupni

podaci upućuju kako je prva linija liječenja EGFR TKI inferiorna kemoterapiji temeljenoj na platini u navedenoj skupini NSCLC bolesnika.

U NSCLC bolesnika s pozitivnom mutacijom EGFR, preporuča se prva linija terapije s EGFR TKI poput gefitiniba, erlotiniba ili afatiniba. Ne postoje dokazi koja od EGFR TKI terapija je bolja, stoga, odluka o primjeni specifičnog lijeka treba biti razmatrena obzirom na tosičnost i cijenu. EGFR TKI terapija je povezana s većom razinom odgovora, dužim PFS i unaprijeđenom kvalitetom života.

U bolesnika koji primaju drugu liniju terapije, EGFR TKI se može preporučiti kao druga ili treća linija terapije. Nema dovoljno dokaza za preporuku sekundarne EGFR TKI, kao što je afatinib, u bolesnika čija bolest je napredovala tijekom primanja kemoterapije, gefitiniba ili erlotiniba; dostupni podaci ne ukazuju na duže proživljenje.

Najčešća nuspojave EGFR inhibitora su proljev i osip. Takođe, zamjećen je i umor. Rijetka nuspojava je intersticijska bolest pluća. Noviji TKI (ikotinib, dakomitinib i afatinib) imaju veću incidenciju proljeva, dermatitisa i hepatotoksičnosti.

## **Afatinib**

### **IQWiG 2014.**

#### **Preporuka za donosioce odluke ovisno o statusu EGFR mutacije**

Učinak afatiniba u prethodno neliječenih bolesnika s ECOG PS 0 ili 1 ovisio je o EGFR mutaciji prisutnoj u tumorima bolesnika. Za bolesnike s Del19 mutacijom, postoje pokazatelji velike dodatne koristi, jer je afatinib imao bolje rezultate u ukupnom preživljenju nego kombinirana kemoterapija, te pozitivni učinci - neki od njih su ovisni o dobi - s obzirom na simptome bolesti i kvalitetu života povezanu sa zdravljem.

Kod prisutne L858R mutacije nije dokazan statistički značajan učinak afatiniba na ukupno preživljenje u odnosu na kombiniranu kemoterapiju. Međutim, u bolesnika mlađih od 65 godina, općenito, prednosti afatiniba su dokazani u poboljšanju simptoma bolesti i kvaliteti života, što je IQWiG procijenio kao pokazateljima manje dodatne koristi.

Prema dostavljenim podacima kod bolesnika s ostalim EGFR mutacijama pokazana je manja korist afatiniba u odnosu na kemoterapij (kombinaciju cisplatina i pemetrekseda).

### **Ludwig Boltzmann Institut-HTA, 2013.**

Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja faze III (LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6) ispitivala su djelotvornost i sigurnost afatiniba kao prve linija terapije EGFR TKI-naivnih bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim NSCLC s aktivirajućim EGFR mutacijama. Studije su uspoređivale liječenje bolesnika afatinibom ili dvojnog kemoterapijom. Za bolesnike liječene afatinibom, medijan PFS bio je produžen za 4,2 mjeseca (11,1 vs 6,9 mjeseci, HR

0,58,  $p = 0,001$ ) i za 5,4 mjeseca, (11.0 vs 5,6 mjeseca, HR 0.28,  $p < 0,0001$ ). Sekundarni ishodi, uključujući objektivnu stopu odgovora i trajanje odgovora išli su u korist bolesnika liječenih afatinibom. Kvaliteta života pokazala je značajno odgođeno vrijeme do pogoršanja kašlja i dispneje u skupini liječenih afatinibom. Poboljšanja u globalnoj kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i funkcionalnim skalama zabilježeni su u bolesnika koji su primali afatinib u usporedbi s kemoterapijom.

Afatinib je treći EGFR TKI (osim erlotiniba i gefitiniba) odobren za 1. liniju terapije uznapreovalog NSCLC s EGFR mutacijama u Europi.

Izravna usporedba afatiniba s erlotinibom ili gefitinibom od velikog je interesa; multicentrični RCT faze IIB afatiniba prema gefitinibu u 1. liniji liječenja bolesnika s NSCLC i pozitivnim EGFR mutacijama još je u tijeku, uz procjenjeni datum završetka studije, kolovoz 2015., NCT01466660 (<http://prinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01466660?term=NCT01466660&rank=1>).

Direktna usporedna ispitivanja također mogu pomoći u otkrivanju je li nastanak sekundarne rezistencije rjeđi s ireverzibilnim EGFR TKI afatinibom nego s reverzibilnim inhibitorima erlotinibom i gefitinibom. S obzirom da se stečena rezistencija u konačnici razvija u svih bolesnika liječenih s TKI, a afatinib je pokazao određenu aktivnost u bolesnika s rezistencijom na erlotinib i gefitinib, novi klinički podaci također će pomoći u boljem opisivanju uloge afatiniba za liječenje NSCLC.

Faze III obiju studija na EGFR TKI su prvenstveno bile provedene na azijskim bolesnicima i istraživanje LUX-Lung 3 također sadrži 72% azijskih bolesnika, što dovodi do pitanja primijenjivosti pozitivnih učinaka afatiniba na bijelce. Osim toga, potrebno je dodatno pojašnjenje u smislu učinkovitosti afatiniba za određene podskupine bolesnika, prvenstveno vezano uz česte i rijetke EGFR mutacije.

Rezultati su pokazali manje povoljne ishode PFS za bolesnike s rijetkim mutacijama, međutim PFS je bio još uvijek znatno veći u ovoj podskupini nego li u podskupini liječenih kemoterapijom. Nadalje, podaci o kvaliteti života pokazuju veće poboljšanje simptoma, uz povećanje PFS-a. Ove podskupine sadrže samo nekoliko pacijenata, istraživanja su posebno usmjerena na pojedince s neuobičajenim mutacijama kako bi se dodatno opisali bolesnici s potencijalnom najvećom koristi liječenja afatinibom. U pogledu sigurnosti, nuspojave su bile uobičajene u skupini liječenih afatinibom i kemoterapijskoj skupini, ali postoje jasne razlike u profilu toksičnosti. Smanjenje doze bilo je potrebno u više od 50% bolesnika uključenih u studije, a 19% svih bolesnika zahtijevalo je smanjenje više od jedne doze. Ozbiljnih nuspojava povezanih s lijekovima bilo je 5,4% u skupini liječenih afatinibom i 7,0% u kontrolnoj skupini. Terapija je bila obustavljena zbog nuspojava vezanih uz liječenje u 8% bolesnika koji su primali afatinib i u 12% bolesnika koji su primali cisplatin i pemetreksed. Nuspojave koje su dovele do smrti javile su se u 0,4% bolesnika na afatinibu i 0,9% bolesnika na kombinaciji gemcitabin/cisplatin. Nedostaju podatci vezani uz dugotrajnu primjenu afatiniba. S obzirom na učestalost aktivirajućih EGFR mutacija u bijelaca u rasponu od 9% do 15%, za razliku do 65% u azijskih bolesnika, smatra se da će u Europi manje bolesnika biti pogodno za navedenu terapiju.

## Erlotinib

### Ludwig Boltzmann Institut-HTA, 2012.

Dvije studije faze III istraživale su erlotinib u 1. liniji liječenja bolesnika s NSCLC s aktivirajućim EGFR mutacijama. Jedna je bila provedena u Kini, dok je EORTC studija bila provedena u europskim zemljama, a procjenjivala je, po prvi puta, učinkovitost EGFR-TKI za liječenje raka pluća u bijelaca. U obje studije, korišteni komparator(i) su bile dvojne kemoterapije temeljene na platini, trenutnom standardu liječenja za prvu liniju terapije NSCLC. PFS je bio značajno poboljšan u bolesnika liječenih erlotinibom, s postignutim smanjenjem rizika od 53% na 84%. Povoljniji ishodi za tumorski odgovor, uglavnom parcijalni odgovori, također su nađeni u ovih bolesnika. Djelomični odgovori od 50% - 80% (u odnosu na 10% - 36% u kemoterapijskoj skupini), manje ozbiljnih štetnih događaja i oralna primjena erlotiniba daju naznaku da se mogu očekivati poboljšanja u kvaliteti života, QoL. Općenito nuspojave su bile vrlo česte u obje skupine, zahvaćajući gotovo sve bolesnike. Postoje jasne razlike u profilu toksičnosti erlotiniba i kemoterapije, jer je kožni osip (do 73%) i proljev (do 57%) bio češći u skupini erlotiniba, a više bolesnika liječenih kemoterapijom imalo je hematološke nuspojave. Veći udio osoba u skupini dvojne kemoterapije bazirane na platini imao je stupanj  $\geq 3$  nuspojava, AE i ozbiljnih nuspojava povezanih s liječenjem, SAE. Isto tako promjene doze ili isključenje s liječenja bili su potrebni kod značajno manje bolesnika liječenih erlotinibom nego li u onih koji su primali kemoterapiju. Budući da nema provedenih tzv. head to head ispitivanja (direktne usporedbe) koja bi uspoređivala EGFR-TKI, nije jasno ima li jedan lijek određene prednosti u odnosu na drugi. Važan problem je rezistencija na inhibitore EGFR TK koja se u konačnici razvije u svih bolesnika liječenih ovim lijekovima. U obje studije faze III uključivanje bolesnika temeljilo se na prisutnosti EGFR aktivirajućih mutacija, ali testiranje na mutacije koje dovode do rezistencije, na primjer, mutacija T790M u eksonu 20, mutacija „stečene rezistencije“, nije razmatrana. Unatoč činjenici da je prisutnost T790M mutacije povezane s kratkim PFS, Europsko društvo za medicinsku onkologiju smatra da pacijentima ne bi trebala biti onemogućena EGFR-TKI terapija, čak i ako se otkrije T790M mutacija. To se temelji na činjenici da čak i ako pacijenti razviju sekundarnu rezistenciju na erlotinib, ta rezistencija se može izgubiti i TKI terapija može postati ponovno učinkovita nakon što je TKI terapija bila zaustavljena. Stoga bi moglo biti indicirano praćenje tumorskog genotipa tijekom terapije. Premda je za utvrđivanje EGFR mutacije obično potreban citološki uzorak stanice, materijal dobiven biopsijom ponekad nije dovoljan za potpunu molekularnu analizu. Stoga se istražuju drugi pristupi za određivanje EGFR aktivirajuće mutacije kao citološki razmaz ili cirkulirajuće tumorske stanice iz uzoraka krvi. Ukratko, zbog produženja PFS i povoljnijeg profila toksičnosti u odnosu na kemoterapiju na bazi platine, inhibitori EGFR- TK postaju standardna prva linija terapije za bolesnike s aktivirajućim EGFR mutacijama i uznapredovalim/metastatskim NSCLC. Otvorena pitanja uglavnom se odnose na EGFR testiranje i odrednice rezistencije.

## **Krizotinib**

### **Ludwig Boltzmann Institut-HTA, 2013.**

Za ALK-pozitivne NSCLC prikazanisu rezultati dvije studije, faze I/II s jednom skupinom bolesnika (engl. single-arm) i jedne randomizirane kontrolirane studije faze III. U usporedbi s neselekcioniranom NSCLC populacijom, sudionici studije su relativno mladi i za njih je više vjerojatno da neće pušiti ili će biti blagi pušači, što se čini reprezentativnim za ALK pozitivnu NSCLC populaciju. U studiji faze II (Profil 1007) krizotinib je bio ispitivan kao druga linija liječenja u odnosu na standardnu kemoterapiju. Privremeni rezultati nakon medijana praćenja od 12 mjeseci pokazali su statistički značajno bolji PFS (engl. progression free interval, PFS ; 7,7 mjeseca prema 3,0 mjeseca) i ORR (65,3% : 19,5%) za skupinu liječenih krizotinibom. Stope ukupnog preživljenja bile su usporedive u obje skupine, ali autori spominju da su ti podaci bili nedovršeni u trenutku analize. Poboljšana kvaliteta života u skupni liječenih krizotinibom pronađena je u svim područjima EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC-13 upitnika i to poboljšanje bilo je statistički značajno za sve osim za jednu domenu (kognitivno funkciju). Nadalje, u skupini liječenih krizotinibom postojala je značajna prednost u odnosu na simptome raka pluća. Nuspojave višeg stupnja u obje skupine bile su učestalosti oko 50%, s najčešćom nuspojavom povišenih vrijednosti transaminaza (16%) u skupini liječenih krizotinibom te neutropenijom (19%) u skupini liječenih kemoterapijom. Iako je ukupan broj smrtnih slučajeva bio usporediv u obje skupine, unutar skupine liječene krizotinibom povećan je broj smrtnih slučajeva (odnose se na ozbiljne nuspojave), uglavnom zbog progresije bolesti. Osim toga, različite vrste poremećaja vida bile su učestalije kod bolesnika liječenih krizotinibom, ali nisu ocijenjene kao ozbiljne. Pouzdano ALK testiranje prije početka liječenja presudno je za odabir bolesnika. Jedno od glavnih ograničenja krizotiniba je rezistencija na lijek koja je također bila primjećena s drugim ciljnim terapijama. Mehanizmi rezistencije na lijek istraživani su u nekoliko nedavnih studija. Još nije utvrđeno kako najbolje liječiti bolesnike koji razviju rezistenciju na krizotinib. Štoviše, planirano je ili je u tijeku nekoliko kliničkih studija koje bi procijenile učinkovitost novih ALK inhibitora i kombinacija liječenja za prevladavanje rezistencije. U odnosu na standardnu kemoterapiju, troškovi krizotiniba su visoki (2 do 4 puta veći). Prilikom analize utjecaja na proračun, treba uzeti u obzir da je broj bolesnika pogodan za terapiju krizotinibom mali (1% -7% NSCLC-a), a također se moraju uzeti u obzir i troškovi ALK testiranja bolesnika s NSCLC.

## **Pemetreksed**

### **NICE, 2014.**

Pemetreksed se ne preporučuje kao terapija održavanja lokalno uznapredovalog ili metastatskog neskvamoznog karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC) u bolesnika čija bolest nije napredovala nakon 1. linije terapije pemetreksedom i cisplatinom.

Iako monoterapija pemetreksedom za liječenje održavanja lokalno uznapredovalog ili metastatskog neskvamoznog NSCLC u bolesnika čija bolest nije napredovala odmah nakon indukcijske terapije pemetreksedom i cisplatinom (sa statusom izvedbe od 0-1), daje



statistički značajne ciljeve u preživljavanju bez progresije bolesti i ukupnom preživljavanju u usporedbi s placebom, nije se pokazala troškovno učinkovitom (ICER 74.500 £/QALY).

### **UpToDate, 2015.**

Sistemska terapija za početno liječenje uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica bez pokretačke mutacije

Sistemska terapija (kemoterapija ili ciljana terapija) može znatno produžiti ukupno preživljenje i pomoći u održavanju kvalitete života bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) IV stadija ili čija bolest napreduje nakon početnog liječenja. U bolesnika s uznapredovalim NSCLC treba procijeniti tumor na prisutnosti somatskih pokretačkih mutacija (npr. EGFR, ALK fuzijskog onkogen) zbog izbora liječenja. Za bolesnike čiji tumor ne sadrži pokretačku mutaciju preporuka je kombinirane terapije koja uključuje dvojni terapiju temeljenu na platini (cisplatin, karboplatin)(Grade 1A). U bolesnika s ne-pločastim NSCLC, preporuka je da početno liječenje uključuje i bevacizumab (Grade 2b). Za bolesnike u kojih je povećana toksičnost ili je trošak bevacizumaba značajan problem, sama kemoterapija razumna je alternativa. Kombinacije koje koriste cisplatin imaju nešto veću stopu odgovora, ali nekonzistentne prednosti preživljavanja u odnosu na terapiju temeljenu na karboplatini. Za većinu bolesnika koji će primiti dvojni kemoterapiju, preporuka je liječenje temeljeno na karboplatini (Grade 2B). Međutim, terapija temeljena na cisplatinu je razumna alternativa u odgovarajućih pacijenata. Preporuka je da se trajanje liječenja početnom dvojnim kemoterapijom ograniči na četiri do šest ciklusa (Grade 1A). Za bolesnike s objektivnim odgovorom nakon početnog ciklusa kemoterapije temeljene na platini preporuka je da bolesnici nastave terapiju održavanja (Grade 2B). Mogućnosti uključuju jedan kemoterapijski agens, bevacizumab, ili ciljanu terapiju s epidermalnog faktora rasta (EGFR) tirozin kinaza inhibitorom. Alternativni pristup može biti promatranje bolesnika, s početkom druge linije liječenja kod najranijeg znaka progresije za odabrane bolesnika koji su dobro informirani o rizicima i prednostima takvog pristupa. Za bolesnike čiji je početni režim uključivao bevacizumab u dodatku dvojnog kemoterapiji, bevacizumab se općenito nastavlja u nedostatku toksičnosti dok postoje dokazi o progresiji bolesti, bez dodatka citotoksične kemoterapije. Za bolesnike čiji početno liječenje nije uključivalo bevacizumab, a čiji tumori ne sadrže pokretačku mutaciju, preporuka je kemoterapiju održavanja s jednim kemoterapijskim agensom radije nego li EGFR tirozin kinazni inhibitor (Grade 2C). U bolesnika s ne-pločastim NSCLC koji su liječeni kemoterapijom održavanja, preporuka je liječenje pemetreksedom (Grade 2C). Docetaksel i gemcitabin su odgovarajuće alternative i EGFR tirozin kinazni inhibitor erlotinib može biti alternativa kod odabranih pacijenata. U bolesnika s NSCLC skvamoznih stanica koji su bili liječeni kemoterapijom održavanja preporuka je liječenje ili docetakselom ili gemcitabinom, nego pemetreksedom (Grade 2C). Za definiranje optimalnog pristupa terapiji održavanja nakon početne kombinirane kemoterapije potrebna su daljnja klinička ispitivanja, a bolesnici trebaju biti uključeni u klinička ispitivanjima kad god je to moguće.

Sistemska terapija za uznapredovali karcinom pluća ne-malih stanica s aktivnom mutacijom u receptoru epidermalnog faktora rasta

Prisutnost karakterističnih mutacija u receptoru epidermalnog čimbenika rasta (EGFR) definira podskupine bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC), koji bi mogli imati povoljan odgovor na EGFR inhibitore tirozin kinaze (TKI). Kad god je moguće, terapija bolesnika s uznapredovalim NSCLC treba biti individualizirana, temeljena na molekularnim i histološkim značajkama tumora. Ako je moguće prije liječenja, bolesnici bi trebali imati procjenu tumorskog tkiva na prisutnosti somatskih mutacija u EGFR-u, kao i za druge pokretačke mutacije. Za bolesnike s prethodno neliječenim metastatskim NSCLC i aktivirajućim mutacijama EGFR-a preporuka je monoterapije s EGFR TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib) (Grade 1A). U randomiziranim ispitivanjima, ovaj pristup značajno produljuje preživljenje bez progresije bolesti, iako utjecaj na ukupno preživljavanje ostaje neizvjesan. Ne preporučuje se kombiniranje EGFR TKI s citotoksičnom kemoterapijom (Grade 1A) jer nema dokaza poboljšanja preživljenja bez progresije bolesti ili ukupnog preživljenja. Kombinacije EGFR TKI s bevacizumabom i dalje su samo u kliničkim ispitivanjima.

Bolesnike s prethodno neliječenim metastatskim NSCLC, ali bez aktivacijske mutacije u EGFR trebalo bi liječiti ili kemoterapijom ili drugim ciljanim agensima, ovisno o molekularnim karakteristikama njihova tumora. Kod bolesnika koje su početno liječeni kemoterapijom, a za čije je tumore naknadno nađeno da sadrže EGFR mutaciju predlaže se integracija liječenja s EGFR TKI tijekom liječenja, a nakon završetka početne kemoterapije (Grade 2B). Kod bolesnika koji su primili EGFR TKI kao unapređenje njihove početne terapije, naknadno liječenje se obično sastoji od citotoksične kemoterapije, na isti način kao i za ostale kemoterapije u prethodno neliječenih bolesnika. Nastavak EGFR TKI s kemoterapijom se ne preporučuje.

## **8. Zaključak i preporuke**

### **Ciljana terapija uz pozitivne EGFR i ALK mutacije**

#### **Afatinib, erlotinib, gefitinib**

**Afatinib (kojeg je potrebno staviti na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje), gefitinib i erlotinib potrebno je primijeniti u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) i aktivnom(im) EGFR mutacijom(ama) u 1. liniji liječenja.**

**Afatinib, gefitinib i erlotinib potrebno je primijeniti u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) i aktivnom(im) EGFR mutacijom(ama) u 2. ili 3. liniji liječenja ukoliko prethodno nisu bili liječeni s TK inhibitorima receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR).**

**Primjena erlotiniba prema europskim smjernicama navodi se kao dodatna mogućnost u 2. i 3. liniji za bolesnike s nepoznatim EGFR statusom ukoliko prethodno nisu bili liječeni s TK inhibitorima receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR).**

**Precizna procjena veličine ciljne populacije u Hrvatskoj nije moguća na osnovu javno dostupnih podataka.**

**Približna okvirna ciljna populacija odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) i aktivnom(im) EGFR mutacijom(ama) u Hrvatskoj za liječenje afatinibom, erlotinibom ili gefitinibom u 1. liniji liječenja shodno odobrenoj indikaciji je oko 121-194 bolesnika godišnje.**

#### **Krizotinib**

**Krizotinib je potrebno staviti na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u odobrenim indikacijama, dakle za 2. liniju liječenja. Naime u Europi krizotinib je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno liječenim uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica (NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. anaplastic lymphoma kinase, ALK).**

**Europske i američke smjernice preporučuju ga i u 1. liniji liječenja bolesnika s uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica (NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma, iako u Europi još nema odobrenje EMA-e u indikaciji 1. linije liječenja. Američke smjernice u 2. liniji liječenja preporučuju ceritinib umjesto krizotiniba, ukoliko je došlo do progresije bolesti na prethodno liječenje krizotinibom ili u slučaju netolerancije istoga.**

**Precizna procjena veličine ciljne populacije u Hrvatskoj nije moguća na osnovu javno dostupnih podataka.**

**Približna okvirna ciljna populacija odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) i pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (ALK) u Hrvatskoj za liječenje krizotinibom u 2. liniji liječenja, shodno odobrenoj indikaciji je oko 28-48 bolesnika godišnje.**

**Terapija bez pozitivnih EGFR i ALK mutacija**

**Pemetreksed**

**Pemetreksed se preporuča i u 1. liniji liječenja u kombinaciji s platinom kod bolesnika s neskvamoznim uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica (NSCLC), koji nisu pozitivni na EGFR ili ALK mutacije. Preporuča se i kao monoterapija u terapiji održavanja gore navedenih bolesnika, kao i monoterapija u 2. liniji liječenja.**

**S obzirom na literaturne podatke, najnovije kliničke smjernice i preporuke HTA ustanova, potrebno je promijeniti smjernice u Osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (od 31. ožujka 2015.) vezane uz erlotinib, gefitinib i pemetreksed.**

## 9. Literatura

1. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Lung cancer. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 433-41.
2. Gallagher CJ, Lister TA, Smith M. Malignant disease. In: Kumar P, Clark M, eds. Clinical Medicine 2012 8th edition. Edinburgh: Elsevir 2012:431-492.
3. Midthun DE. Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer. UpToDate® 2015., www.uptodate.com. Pristup 11.01.2015.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
5. Janković M, Samaržija M, Jakopović M, Kulis T, Znaor A. Trends in lung cancer incidence and mortality in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J.* 2012;53(2):93-9.
6. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *Int J Cancer.* 2010;126(6):1454-66.
7. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2657-71.
8. Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A, et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. *Eur J Cancer.* 2013;49(7):1683-91.
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Geisinger KR, Beer D, Powell CA, Johnson B, Riely GJ, Rusch VW, Asamura H, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244-285.
10. National Comprehensive Cancer Network, NCCN, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2015.
11. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2 Suppl):21-6.
12. Califano R, Morgillo F, De Mello RA, Mountzios G. Role of mesenchymal-epithelial transition amplification in resistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *Ann Transl Med.* 2015;3(6):81.
13. Nelsen. ALK Inhibitors: Possible New Treatment for Lung Cancer. 2010.
14. Kanaan Z, Kloecker GH, Paintal A, Perez CA. Novel targeted therapies for resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: ceritinib and beyond. *Onco Targets Ther.* 2015;8:885-92.
15. Isozaki H, Takigawa N, Kiura K. Mechanisms of Acquired Resistance to ALK Inhibitors and the Rationale for Treating ALK-positive Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2015;30;7(2):763-83.
16. Sequist L, Neal JW. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate, 2015.
17. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. Guideline

from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer [trunc]. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(6):828-860.

18. Samaržija M, Gugić D, Radić J, Vrdoljak E, Jakopović M, Boban M, i sur. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od karcinoma pluća nemalih stanica Clinical guidelines for diagnosing, treating and monitoring patients with non-small-cell lung cancer. Lijec Vjesn. 2011;133(11-12):361-5.
19. Francetic I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada, Zagreb 2015.
20. Micromedex Drugdex Database. Truven Health Analytics Inc., 2015.
21. Lilenbaum RC. Systemic therapy for the initial management of advanced non-small cell lung cancer without a driver mutation. UpToDate, 2015., www.uptodate.com. Pristup 11.01.2015.
22. Lilenbaum RC. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. UpToDate, 2015., www.uptodate.com. Pristup 11.01.2015.
23. Sequist LV, Neal JW. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate® 2015., www.uptodate.com. Pristup 11.01.2015.
24. Brenner T, Duggal S, Natale J, Wirth SM. Treatment protocols for non-small cell lung cancer. UpToDate® 2015., www.uptodate.com. Pristup 11.01.2015.
25. Lilenbaum RC. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. UpToDate® 2015., www.uptodate.com. Pristup 11.01.2015.
26. Shaw AT, Solomon B. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer. UpToDate® 2015., www.uptodate.com. Pristup 11.01.2015.
27. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;94(2):213-27.
28. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. Oncologist. 2015;20(4):400-10.
29. Popat, Mok T, Yang JC, Wu YL, Lungershausen J, Stammberger U, et al. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC--a network meta-analysis. Lung Cancer. 2014;85(2):230-8.
30. Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z et al. Network Meta-Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. PLoS One. 2014;9(2):e85245.
31. Chen X, Liu Y, Røe OD, Qian Y, Guo R, Zhu L, et al. Gefitinib or Erlotinib as Maintenance Therapy in Patients with Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. PLoS One. 2013;8(3):e59314.
32. Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, Blundell M, Lai M, Martin Saborido C, Greenhalgh J, Dundar Y, Dickson R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2013;17(31):1-278.

33. Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer*. 2014;83(2):231-9.
34. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29:2866.
35. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947.
36. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Onco*. 2010;11:121.
37. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Onco*. 2013;24:54.
38. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380.
39. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist*. 2012;17:863.
40. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12:735.
41. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239.
42. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:528.
43. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:213.
44. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Onco*. 2013; 31:3327.
45. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*. 2013.
46. Katakami N, ATagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both. *J Clin Oncol*. 2013.

47. Yang JC, Sequist LV, Schuler MH, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT) (abstract 8004). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.
48. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589.
49. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol.* 2007;2:397.
50. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist.* 2009;14:253.
51. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-55.
52. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368:2385.
53. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167.
54. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2014;25:415.
55. Geater SL, Xu CR, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, et al. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6: An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(6):883-889.
56. Chouaid C et al. Economic evaluation of first-line and maintenance treatments for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *ClinicoEconomics and Outcomes Research.* 2015;7 9–15.
57. Lange A et al. A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Pulmonary Medicine.* 2014;14:192.
58. Wang S, Peng L, Li J, Zeng X, Ouyang L, Tan C, Lu Q, Minna JD: A trialbased cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinumbased doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer. *PLoS One.* 2013;8:e55917.
59. Vergnenegre A, Ray JA, Chouaid C, Grossi F, Bischoff HG, Heigener DF, Walzer S: Cross-market cost-effectiveness analysis of erlotinib as first-line maintenance treatment for patients with stable non-small cell lung cancer. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:31–37.



60. Walleser S, Ray J, Bischoff H, Vergnenegre A, Rosery H, Chouaid C, et al.: Maintenance erlotinib in advanced nonsmall cell lung cancer: cost-effectiveness in EGFR wild-type across Europe. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:269–275.
61. Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, De LOM: Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J Int Med Res.* 2010; 38:9–21.
62. Zhu J, Li T, Wang X, Ye M, Cai J, Xu Y, Wu B: Gene-guided gefitinib switch maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: an economic analysis. *BMC Cancer.* 2013; 13:39.
63. Thongprasert S, Tinmanee S, Permsuwan U: Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012;8:53–61.
64. Chouaid C, Le Caer H, Locher C, Dujon C, Thomas P, Auliac JB, et al.: Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504). *BMC Cancer.* 2012;12:301.
65. Zeng X, Li J, Peng L, Wang Y, Tan C, Chen G et al. Economic Outcomes of Maintenance Gefitinib for Locally Advanced/Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with Unknown EGFR Mutations: A Semi-Markov Model Analysis. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88881.
66. pan-Canadian Oncology Drug Review - pCODR Final Economic Guidance Report - Afatinib (Giotrif) for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, 2014.
67. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2014; 00:1-13.
68. The diagnosis and treatment of lung cancer. NICE clinical guideline 121, 2011.
69. Gatta G, Trama A, Capocaccia R. Variations in cancer survival and patterns of care across Europe: roles of wealth and health-care organization. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2013;2013(46):79-87.
70. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutationpositive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 310, 2014.
71. Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive nonsmall-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 258, 2012.
72. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 192, 2010.
73. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene NICE technology appraisal guidance 296, 2013.
74. Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 181, 2009.
75. Pemetrexed for the maintenance of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 190, 2010.

76. Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC; Lung Disease Site Group. 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. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2014 Apr 23. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-9 Version 2.

77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 13.02.2014

78. Afatinib (Giotrif®) for the first-line treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s). Ludwig Boltzmann Institut DSD: Horizon Scanning in Oncology No. 41, 2013.

79. Erlotinib (Tarceva®) for the firstline treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR activating mutations. Ludwig Boltzmann Institut DSD: Horizon Scanning in Oncology, 2013.

80. Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) . DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 35 (revised), 2013 .

81. Pemetrexed maintenance treatment following induction therapy with pemetrexed and cisplatin for nonsquamous non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 309, 2014.

**Dodatak I** Klinička istraživanja u tijeku ili s osvježenim zapisom, u Registru ClinicalTrials.gov, u razdoblju od 1.1.2014. do 30.1.2015.

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
<b>Pemetrexed</b>						
NCT02185690	A Phase I/Ib Study of MEK162, a MEK Inhibitor, in Combination With Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Non-squamous Carcinoma of the Lung	University Health Network, Toronto	40	Intervencijsko	Srpanj 2014.	Studen 2015.
NCT02259582	A Study of Carboplatin, Pemetrexed Plus Placebo vs Carboplatin, Pemetrexed Plus 1 or 2 Truncated Courses of Demcizumab in Subjects With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	OncoMed Pharmaceuticals, Inc.	201	Intervencijsko	Prosinac 2014.	Prosinac 2016.
NCT02274038	Serial [18F]Thymidine (FLT)PET/CT as a Biomarker of Response in Pemetrexed Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer	University of Pennsylvania	30	Intervencijsko	Studen 2014.	Studen 2018.
NCT02134912	S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib	Southwest Oncology Group	114	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Prosinac 2018.
NCT02087241	Ph II Trial of Carboplatin and Pemetrexed With or Without AZD1775 for Untreated Lung Cancer	AstraZeneca	124	Intervencijsko	Ožujak 2014	Prosinac 2015
NCT02119650	Ruxolitinib in Combination With Pemetrexed/Cisplatin in Non Small Cell Lung Cancer	Incyte Corporation	156	Intervencijsko	Ožujak 2014	Srpanj 2016
NCT02264990	Study Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Subjects Receiving First Cytotoxic Chemotherapy for Metastatic or Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Current or Former Smokers	AbbVie	525	Intervencijsko	Listopad 2014.	Srpanj 2017.
NCT02145078	Gene Expression Levels in Predicting Treatment Response in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute	150	Intervencijsko	Lipanj 2014.	Travanj 2018.
NCT02162537	Comparison of Two Therapeutic Strategies in Patients With Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Asymptomatic Brain Metastases	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil	210	Intervencijsko	Prosinac 2013.	Svibanj 2016.
NCT02076477	The Optimal Intervention Time of Radiotherapy for Oligometastatic Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Sichuan Cancer Hospital and Research	420	Intervencijsko	Siječanj 2014.	Siječanj 2017.

		Institute				
NCT02142738	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024)	Merck Sharp & Dohme Corp.	300	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Svibanj 2018.
NCT02254512	METformin With a caRbOhydrate Restricted Diet in Combination With Platinum Based Chemotherapy in Stage IIIB/IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer	Beth Israel Medical Center	60	Intervencijsko	Rujan 2013.	Rujan 2015.
NCT02041533	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy as First-Line Therapy for Stage IV or Recurrent PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 026)	Bristol-Myers Squibb	495	Intervencijsko	Ožujak 2014.	Siječanj 2018.
NCT02117024	A Phase 2 Study of Viagenpumatulcel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer	Heat Biologics	123	Intervencijsko	Srpanj 2014.	Srpanj 2018.
NCT02182102	Dose Escalation of BIBF 1120 Combined With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer	Boehringer Ingelheim  <i>Last updated July 17, 2014. No results posted.</i>	26	Intervencijsko	Rujan 2005.	Svibanj 2010.
NCT02220894	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)	Merck Sharp & Dohme Corp.	1240	Intervencijsko	Listopad 2014.	Srpanj 2019.
NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021)	Merck Sharp & Dohme Corp.	308	Intervencijsko	Veljača 2014.	Lipanj 2019.
NCT02211833	Dose Escalation Study of BI 2536 With Pemetrexed in Previously Treated Patients With Non-small-cell Lung Cancer	Boehringer Ingelheim  <i>Last updated: not available . First received: August 7, 2014 No results posted.</i>	41	Intervencijsko	Listopad 2008.	Veljača 2009.
NCT02200354	The Safety and Efficacy of Pemetrexed Rechallenge With Bevacizumab	Kobe City General Hospital	25	Intervencijsko	Srpanj 2014.	Srpanj 2017.

NCT02079636	A Study of LY2835219 in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC)	Eli Lilly and Company	99	Intervencijsko	Ožujak 2014.	Svibanj 2015.
NCT02066038	Intermittent and Maintenance of Erlotinib in Combination With Pemetrexed/Carboplatin in IIIb/IV Non Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation	Sun Yat-sen University	60	Intervencijsko	Siječanj 2014.	Ožujak 2016.
NCT02117167	Intergroup Trial UNICANCER UC 0105-1305/ IFCT 1301: Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients	UNICANCER	650	Intervencijsko	Travanj 2014.	Listopad 2018.
NCT02322281	Open Label, Multicenter Study of Rociletinib (CO-1686) Mono Therapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients With Mutant EGFR NSCLC Who Have Failed at Least One Previous EGFR-Directed TKI and Platinum-doublet Chemotherapy	Clovis Oncology, Inc.	600	Intervencijsko	Siječanj 2015.	Lipanj 2018.
NCT02276560	Cisplatin and Nab-paclitaxel for (N2) Defined NSCLC	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center	51	Intervencijsko	Studeni 2014.	Studeni 2018.
NCT02195453	Chemotherapy Combined With Yangzhengxiaoji Capsule in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Shandong Cancer Hospital and Institute	520	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Prosinac 2016.
NCT02120807	Certolizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Stage IV Lung Adenocarcinomas	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	34	Intervencijsko	Travanj 2014.	Travanj 2016.
NCT02037997	Safety and Effectiveness Study of Chemotherapy in Combination With Erlotinib, or Sequential Erlotinib for Treatment in Patients With NSCLC	Fudan University	80	Intervencijsko	Prosinac 2013	Prosinac 2015
NCT02129699	Survival Improvement in Lung cancer Induced by Denosumab Therapy	European Thoracic Oncology Platform	1000	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Travanj 2020.
NCT02064491	Erlotinib Treatment Beyond Progression in EGFR Mutant NSCLC	Finnish Lung Cancer Group	80	Intervencijsko	Veljača 2014.	Prosinac 2016.
NCT02103257	Sequential Icotinib Plus Chemotherapy Versus Icotinib Alone as First-line Treatment in Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma	Betta Pharmaceuticals Co., Ltd.	192	Intervencijsko	Ožujak 2014.	Rujan 2017.
NCT02055144	Veristat as Predictor of Benefit of First Line Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients From Standard Chemotherapy	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genoa, Italy	100	Opservacijsko	Veljača 2011.	Svibanj 2015.

NCT02151981	AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	AstraZeneca	610	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Veljača 2018.
NCT02045446	Maintenance Chemotherapy Versus Consolidative Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Maintenance Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Randomized Phase II Trial	University of Texas Southwestern Medical Center	36	Intervencijsko	Veljača 2014.	Prosinac 2017.
NCT02083679	Sym004 in Subjects With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer	EMD Serono	89	Intervencijsko	Svibanj 2014.	Kolovoz 2016.
NCT02178397	A Multicenter Randomized Phase III Study Comparing Second-line Treatment With Chemotherapy Associated or Not to Erlotinib in NSCLC Patients With Secondary Resistance to TKI-EGFR	Centre Francois Baclesse	190	Intervencijsko	Lipanj 2014.	Srpanj 2019.
NCT02303899	Combination of Gemcitabine and Imatinib Mesylate in Pemetrexed-pretreated Patients With Pleural Mesothelioma	Istituto Clinico Humanitas	22	Intervencijsko	Studeni 2014.	Studeni 2018.
NCT02284490	High-dose Pemetrexed to Treat Lung Adenocarcinoma With Brain Metastases	Rongjie Tao	25	Intervencijsko	Studeni 2014.	Studeni 2017.
NCT02132143	Comparative Study of Chemoradiation and Sequential Chemoradiation About Lung Adenocarcinoma Patients With Postoperative in pN2	Hui Lin	60	Intervencijsko	Siječanj 2014.	Siječanj 2017.
NCT02148380	Combination of Chemotherapy and Gefitinib as First-line Treatment of Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma and Sensitive EGFR Mutations: a Randomised Controlled Trial	Bo Jin	60	Intervencijsko	Svibanj 2014.	Srpanj 2015.
<b>Erlotinib</b>						
NCT02095782	Chemotherapy and Erlotinib for Lung Cancer With Low Abundance Epidermal Growth Factor Receptor Mutation	Guangdong Association of Clinical Trials	60	Intervencijsko	Ožujak 2014.	Ožujak 2017.
NCT02134886	Erlotinib Hydrochloride in Treating Non-Small Cell Lung Cancer That is Metastatic or Cannot be Removed by Surgery in Patients With HIV Infection	National Cancer Institute (NCI)	48	Intervencijsko	Srpanj 2014.	Rujan 2016.
NCT02134015	Study of Patritumab in Combination With Erlotinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (HER3-Lung)	Daiichi Sankyo Inc.	780	Intervencijsko	Ožujak 2014.	Rujan 2018.
NCT02044601	Biomarker-Integrated Approach of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination Plus External Beam Radiation Therapy (BATTLE-XRT)	M.D. Anderson Cancer Center  <i>This study has been withdrawn</i>	0	Intervencijsko	Lipanj 2014.	Lipanj 2016.

		<i>prior to enrollment.</i>				
NCT02193282	Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IB-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer That Has Been Completely Removed by Surgery (An ALCHEMIST Treatment Trial)	National Cancer Institute (NCI)	450	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Veljača 2017.
NCT02296125	AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	AstraZeneca	650	Intervencijsko	Prosinac 2015.	Listopad 2018.
NCT02069418	Theranostic Tool During Erlotinib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer Patient	University Hospital, Angers	80	Intervencijsko	Veljača 2014.	Lipanj 2016.
NCT02154490	Lung-MAP: S1400 Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IIIB-IV Squamous Cell Lung Cancer	Southwest Oncology Group	10000	Intervencijsko	Lipanj 2014.	Lipanj 2022.
NCT02031744	A Study of the Efficacy and Safety of MetMab Combined With Tarceva in Patients With Met-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	Hoffmann-La Roche	530	Intervencijsko	Prosinac 2013.	Prosinac 2016.
NCT02031601	Intercalated Combination of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors as First-line Treatment for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer	Qilu Hospital	250	Intervencijsko	Siječanj 2014.	Prosinac 2016.
NCT02318368	A Phase 2, Multicenter, Study of Ficlatazumab Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Subjects Who Have Previously Untreated Metastatic, EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and BDX004 Positive Label	AVEO Pharmaceuticals, Inc.	86	Intervencijsko	Studeni 2014.	Siječanj 2017.
NCT02098954	Erlotinib Combined With Chemotherapy in TKI Resistant Non-Small Cell Lung Cancers	Hunan Province Tumor Hospital	40	Intervencijsko	Svibanj 2014.	Prosinac 2015.
NCT02066038	Intermittent and Maintenance of Erlotinib in Combination With Pemetrexed/Carboplatin in IIIb/IV Non Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation	Sun Yat-sen University	60	Intervencijsko	Siječanj 2014.	Ožujak 2016.
NCT02152631	A Study of LY2835219 in Participants With Previously Treated Lung Cancer	Eli Lilly and Company	550	Intervencijsko	Listopad 2014.	Prosinac 2016.
NCT02064491	Erlotinib Treatment Beyond Progression in EGFR Mutant NSCLC	Finnish Lung Cancer Group	80	Intervencijsko	Veljača 2014.	Prosinac 2016.
NCT02206763	Erlotinib and Mometinib for the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Naive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Gilead Sciences	100	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Srpanj 2017.

NCT02117024	A Phase 2 Study of Viagenpumatu cel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer	Heat Biologics	123	Intervencijsko	Srpanj 2014.	Srpanj 2018.
NCT02321293	A Open-label Prospective Cohort Trial of Curcumin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) for EGFR -Mutant Advanced NSCLC	Lady Davis Institute	20	Intervencijsko	Veljača 2015.	Prosinac 2016.
NCT02277457	Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations	University of Michigan Cancer Center	30	Intervencijsko	Siječanj 2015.	Siječanj 2021.
NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021)	Merck Sharp & Dohme Corp.	308	Intervencijsko	Veljača 2014.	Lipanj 2019.
NCT02186301	Safety and Efficacy Study of Rociletinib (CO-1686) or Erlotinib in Patients With EGFR Mutant NSCLC Who Have Not Had Any Previous EGFR Directed Therapy	Clovis Oncology, Inc.	200	Intervencijsko	Studeni 2014.	Lipanj 2016.
NCT02133508	A Study Examining Long Response in Lung Cancer Patients Treated With Tarceva (Erlotinib)	Hoffmann-La Roche	400	Opservacijsko	Travanj 2014.	Rujan 2015.
NCT02117167	Intergroup Trial UNICANCER UC 0105-1305/ IFCT 1301: Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients	UNICANCER	650	Intervencijsko	Travanj 2014.	Listopad 2018.
NCT02284633	Blood Sample Monitoring of Patients With EGFR Mutated Lung Cancer	Aarhus University Hospital	200	Opservacijsko	Rujan 2014.	Rujan 2019.
NCT02155465	Trial of Ruxolitinib and Erlotinib in Patients With EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma With Acquired Resistance to Erlotinib	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	43	Intervencijsko	Lipanj 2014.	Lipanj 2016.
NCT02080078	A Phase I Dose Escalation Study of Erlotinib in Combination With Theophylline	AHS Cancer Control Alberta	40	Intervencijsko	Rujan 2014.	Rujan 2015.
NCT02037997	Safety and Effectiveness Study of Chemotherapy in Combination With Erlotinib, or Sequential Erlotinib for Treatment in Patients With NSCLC	Fudan University	80	Intervencijsko	Prosinac 2013.	Prosinac 2015.
NCT02178397	A Multicenter Randomized Phase III Study Comparing Second-line Treatment With Chemotherapy Associated or Not to Erlotinib in NSCLC Patients With Secondary Resistance to TKI-EGFR	Centre Francois Baclesse	190	Intervencijsko	Lipanj 2014.	Srpanj 2019.
NCT02146118	A Phase II Study to Assess Efficacy of Combined Treatment With Erlotinib (Tarceva) and Silybin-phytosome (Siliphos) in Patients With EGFR Mutant	MedicalLogic	42	Intervencijsko	Travanj 2014.	Ožujak 2016.



	Lung Adenocarcinoma					
NCT02157883	Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva)	AstraZeneca	38	Intervencijsko	Studen 2014.	Veljača 2016.
NCT02250846	Study of EGFR-TKI to Asymptomatic Brain Metastases of NSCLC	Wuhan Union Hospital, China	70	Intervencijsko	Siječanj 2015.	Siječanj 2017.
NCT02191059	Phase II Clinical Study of Intermittent High Dose of Icotinib in Combination With Docetaxel to Treat Lung Cancer	Shandong Cancer Hospital and Institute	60	Intervencijsko	Srpanj 2014.	Srpanj 2016.
NCT02314364	A Trial of Integrating SBRT With Targeted Therapy in Stage IV Oncogene-driven NSCLC	Massachusetts General Hospital	30	Intervencijsko	Prosinac 2014.	Studen 2015.
NCT02043002	Early Changes in Positron Emissions Tomography (PET/CT) Scan as Predictors of Clinical Outcome in NSCLC Treated With EGFR Tyrosin Kinase Inhibitors (TKI)	University of Aarhus	100	Intervencijsko	Travanj 2013.	Svibanj 2015.
NCT02045446	Maintenance Chemotherapy Versus Consolidative Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Maintenance Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Randomized Phase II Trial	University of Texas Southwestern Medical Center	36	Intervencijsko	Veljača 2014.	Prosinac 2017.
NCT02040064	Tolerability and Efficacy of Tremelimumab in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris	24	Intervencijsko	Siječanj 2014.	Siječanj 2018.
NCT02279004	A Prospective Study of Plasma Genotyping as a Noninvasive Biomarker for Genotype-directed Cancer Care	Dana-Farber Cancer Institute	300	Opservacijsko	Srpanj 2014	Lipanj 2016
NCT02148380	Combination of Chemotherapy and Gefitinib as First-line Treatment of Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma and Sensitive EGFR Mutations: a Randomised Controlled Trial	Bo Jin	60	Intervencijsko	Svibanj 2014.	Srpanj 2015.
<b>Gefitinib</b>						
NCT02296125	AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	AstraZeneca	650	Intervencijsko	Prosinac 2014	Listopad 2018
NCT02151721	Phase I of Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer	Seiji Yano, M.D., Ph.D.	18	Intervencijsko	Lipanj 2014.	Lipanj 2016.
NCT02088112	MEDI4736 (Anti PD-L1) Combined With Gefitinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC)	MedImmune LLC	35	Intervencijsko	Ožujak 2014.	Listopad 2017.

NCT02179671	Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer	AstraZeneca	40	Intervencijsko	Srpanj 2014.	Siječanj 2018.
NCT02031601	Intercalated Combination of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors as First-line Treatment for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer	Qilu Hospital	250	Intervencijsko	Siječanj 2014.	Prosinac 2016.
NCT02319577	Gefitinib Plus viNOrelbine in Advanced EGFR Mutated NSCLC. GENOA Trial	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genoa, Italy	80	Intervencijsko	Ožujak 2012.	Prosinac 2015.
NCT02299765	Intercalating and Maintenance Gefitinib in Combination With Chemotherapy for Advanced EGFR-mutant NSCLC	Sichuan University	146	Intervencijsko	Prosinac 2014.	Prosinac 2018.
NCT02321293	A Open-label Prospective Cohort Trial of Curcumin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) for EGFR -Mutant Advanced NSCLC	Lady Davis Institute	20	Intervencijsko	Veljača 2014.	Prosinac 2016.
NCT02326285	Induction Therapy With Intercalated Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Chemotherapy in NSCLC With Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Stages II-IIIb	AIO-Studien-gGmbH	21	Intervencijsko	Lipanj 2015.	Siječanj 2019.
NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021)	Merck Sharp & Dohme Corp.	308	Intervencijsko	Veljača 2014.	Lipanj 2019.
NCT02040064	Tolerability and Efficacy of Tremelimumab in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris	24	Intervencijsko	Siječanj 2014.	Siječanj 2016.
NCT02157883	Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva)	AstraZeneca	38	Intervencijsko	Studeni 2014.	Veljača 2016.
NCT02191059	Phase II Clinical Study of Intermittent High Dose of Icotinib in Combination With Docetaxel to Treat Lung Cancer	Shandong Cancer Hospital and Institute	60	Intervencijsko	Srpanj 2014.	Srpanj 2016.
NCT02139579	Efficacy and Safety Study of Bevacizumab Plus Chemotherapy in	Sun Yat-sen	24	Intervencijsko	Svibanj	Prosinac

	EGFR-TKI Resistant Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	University			2014.	2015.
NCT02066038	Intermittent and Maintenance of Erlotinib in Combination With Pemetrexed/Carboplatin in IIIb/IV Non Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation	Sun Yat-sen University	60	Intervencijsko	Siječanj 2014.	Ožujak 2016.
NCT02216916	Phase II Trial of HM781-36B in Patients With Metastatic/Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) After Failure of or Unfit for Platinum-containing Therapy	Yonsei University	49	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Kolovoz 2016.
NCT02282267	Blood Detection of EGFR Mutation For Iressa Treatment	Beijing Cancer Hospital	177	Intervencijsko	Listopad 2014.	Veljača 2017.
NCT02148380	Combination of Chemotherapy and Gefitinib as First-line Treatment of Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma and Sensitive EGFR Mutations: a Randomised Controlled Trial	Bo Jin	60	Intervencijsko	Svibanj 2014.	Srpanj 2015.
<b>Crizotinib</b>						
NCT02201992	Crizotinib in Treating Patients With Stage IB-IIIa Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Removed by Surgery and ALK Fusion Mutations (An ALCHEMIST Treatment Trial)	Eastern Cooperative Oncology Group	378	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Svibanj 2022.
NCT02134912	S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib	Southwest Oncology Group	114	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Prosinac 2018.
NCT02183870	EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer	University of Cologne	30	Intervencijsko	Svibanj 2014.	Rujan 2017.
NCT02075840	ALEX Study: A Randomized, Phase III Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients	Hoffmann-La Roche	286	Intervencijsko	Kolovoz 2014.	Prosinac 2017.
NCT02228421	Study to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients	PeriPharm	90	Opservacijsko	Rujan 2014.	Lipanj 2019.
NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib	Novartis Pharmaceuticals	100	Intervencijsko	Ožujak 2014.	Rujan 2016.
NCT02277457	Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer	University of Michigan Cancer Center	30	Intervencijsko	Siječanj 2015.	Siječanj 2021.

	With Genomic Driver Mutations					
NCT02271139	Expanded Access Study of Alectinib for Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Crizotinib	Genentech, Inc.	120	Intervencijsko	Studenj 2014.	Travanj 2016.
NCT02094573	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of AP26113	Ariad Pharmaceuticals	218	Intervencijsko	Ožujak 2014.	Studenj 2017.
NCT02314364	A Trial of Integrating SBRT With Targeted Therapy in Stage IV Oncogene-driven NSCLC	Massachusetts General Hospital	30	Intervencijsko	Prosinac 2014.	Studenj 2025.
NCT02098954	Erlotinib Combined With Chemotherapy in TKI Resistant Non-Small Cell Lung Cancers	Hunan Province Tumor Hospital	40	Intervencijsko	Svibanj 2014.	Prosinac 2015.
<b>Afatinib</b>						
NCT02191891	BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Boehringer Ingelheim	60	Intervencijsko	Listopad 2014.	Prosinac 2016.
NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation	Boehringer Ingelheim	60	Intervencijsko	Listopad 2014.	Svibanj 2017.
NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity	University College London	48	Intervencijsko	Rujan 2014.	Rujan 2018.
NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations	Boehringer Ingelheim	40	Intervencijsko	Ožujak 2014.	Veljača 2016.
NCT02271906	The ATTAIN Study: A Therapeutic Trial of Afatinib In the Neoadjuvant Setting	M.D. Anderson Cancer Center	20	Intervencijsko	Prosinac 2014.	Prosinac 2018.
NCT02145637	Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Yonsei University	60	Intervencijsko	Srpanj 2014.	Srpanj 2016.
NCT02285361	GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC	Boehringer Ingelheim	3000	Opservacijsko	Listopad 2014	Siječanj 2020
NCT02131259	Long-term Observation PMS for Afatinib	Boehringer Ingelheim	1500	Opservacijsko	Svibanj 2014.	Ožujak 2017.
NCT02047903	GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations	Boehringer Ingelheim	150	Opservacijsko	Ožujak 2014.	Prosinac 2017.
NCT02274012	Trial of Afatinib in Combination With Weekly Paclitaxel in the Second Line Treatment of HER2 Amplified Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction and Esophageal Cancer	Balazs Halmos	36	Intervencijsko	Rujan 2014.	Prosinac 2016.
NCT02098954	Erlotinib Combined With Chemotherapy in TKI Resistant Non-Small Cell Lung	Hunan Province Tumor Hospital	40	Intervencijsko	Svibanj 2014.	Prosinac 2015.

	Cancers					
--	---------	--	--	--	--	--

**Dodatak II** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Zubrod, WHO) performance scale

<b>Performance status</b>	<b>Definition</b>
0	Fully active; no performance restrictions
1	Strenuous physical activity restricted; fully ambulatory and able to carry out light work
2	Capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about >50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair >50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry out any selfcare; totally confined to bed or chair

From: Oken MM, et al. Am J Clin Oncol. 1982;5:649.