

# **Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK**

**Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa

Grudzień 2016



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zlecniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
ul. Postępu 17B  
02-676 Warszawa

**Przedstawiciel zlecniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]



## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Spis treści</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>Skróty i akronimy</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>1 Cel analizy</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>2 Nie drobnokomórkowy rak płuca</b> .....   | <b>10</b> |
| 2.1.1 Definicja.....   | 10        |
| 2.1.2 Patogeneza.....  | 10        |
| 2.1.3 Etiologia.....   | 11        |
| 2.1.4 Obraz kliniczny .....  | 11        |
| 2.1.5 Epidemiologia.....   | 12        |
| 2.1.6 Rozpoznanie.....   | 16        |
| 2.1.6.1 Zaawansowanie.....   | 16        |
| 2.1.6.2 Stan sprawności .....  | 18        |
| 2.1.6.3 Diagnostyka molekularna .....  | 19        |
| 2.1.6.3.1 Diagnostyka rearanżacji ALK.....   | 20        |
| 2.1.7 Leczenie.....  | 21        |
| 2.1.8 Wytoczne kliniczne.....  | 23        |
| 2.1.9 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych .....  | 29        |
| 2.1.9.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla wnioskowanego wskazania .....                      | 29        |
| 2.1.9.1.1 Rekomendacje AOTMiT dla kryzotynibu w innych wskazaniach .....   | 30        |
| 2.1.9.2 Rekomendacje innych agencji.....   | 30        |
| <b>3 Interwencja</b> .....   | <b>32</b> |
| 3.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii.....  | 32        |
| 3.2 Opinie i doświadczenia polskich ekspertów klinicznych dotyczące leczenia zaawansowanej postaci NDRP z rearanżacją ALK..... | 33        |
| 3.3 Status rejestracyjny.....  | 34        |
| 3.4 Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....  | 35        |
| 3.4.1 Opis proponowanego programu lekowego .....   | 36        |
| <b>4 Komparatory</b> .....   | <b>39</b> |
| 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora .....  | 39        |

---

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 42       | Pemetreksed.....  | 40        |
| 43       | Cisplatyna.....   | 44        |
| <b>5</b> | <b>Aktualny status finansowania ze środków publicznych.....</b> | <b>47</b> |
| <b>6</b> | <b>Schemat PICOS .....</b>                                      | <b>48</b> |
|          | <b>Spis tabel.....</b>  | <b>49</b> |
|          | <b>Piśmiennictwo .....</b>                                      | <b>50</b> |

## Skróty i akronimy

|             |  |
|-------------|--|
| ALK         | kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )   |
| ASCO        | Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> )   |
| ASR         | Standaryzowane wg wieku współczynniki (ang. <i>age-standardised rates</i> )  |
| ADTM/ADTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| CADTH       | Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )                        |
| CT          | tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )  |
| ECOG        | Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )                                       |
| EGFR        | Receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> )   |
| EMA         | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )  |
| ESMO        | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )  |
| FISH        | fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>Fluorescent in situ hybridization</i> )  |
| FDA         | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )   |
| HAS         | Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Haute Autorité de Santé</i> )  |
| IHC         | metoda immunohistochemiczna (ang. <i>Immunohistochemistry</i> )  |
| KRN         | Krajowy Rejestr Nowotworów   |
| INAHTA      | Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ) |
| MRI         | rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )   |
| NCCN        | Krajowa Sieć Onkologiczna (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )   |
| NCI         | Narodowy Instytut Nowotworów (ang. <i>National Cancer Institute</i> )  |
| NDRP        | niedrobnokomórkowy rak płuca   |
| NICE        | Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonalskości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )                 |
| NSCLC       | Niedrobnokomórkowy Rak Płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )   |
| OS          | przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )   |
| PBAC        | Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )                                |
| PCR         | Reakcja łańcuchowej polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i> )  |
| PFS         | przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )   |
| PTOK        | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej   |
| RCTH        | chemioterapia  |
| RECIST      | kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )                          |

|      |   |
|------|---|
| SIGN | Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane (ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ) |
| QoL  | jakość życia  |
| RCT  | randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )                    |
| RT   | radioterapia  |
| TNM  | klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu                                      |
| UICC | Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. <i>Union for International Cancer Control</i> )   |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych           |
| USG  | ultrasonografia   |
| WHO  | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )                         |



## 1 Cel analizy

Celem niniejszego dokumentu jest przedstawienie wyników analizy problemu decyzyjnego dla zastosowania kryzotynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ALK, nieleczonych wcześniej farmakologicznie. W szczególności niniejszy dokument zawiera uzasadnienie schematu PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badań) dla raportu oceny technologii medycznej.

---

## 2 Niedrobnokomórkowy rak płuca

### 2.1.1 Definicja

**Niedrobnokomórkowy rak płuca** (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) jest najczęściej występującym typem pierwotnego raka płuca (ICD-10: C34), stanowiącym ok. 85% wszystkich przypadków tej choroby (pozostałe postaci to rak drobnokomórkowy oraz znacznie rzadsze nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc). Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia, można wyróżnić następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*);
- gruczołowy (ang. *adenocarcinoma*);
- wielkomórkowy (ang. *large cell carcinoma*) [Szczaklik 2015]

### 2.1.2 Patogeneza

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych, gdzie rozwija się pod wpływem aktywacji czynników genetycznych (onkogenów), inaktywacji genów supresorowych lub na skutek długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. [Szczaklik 2015, Krzakowski 2013]

Na przestrzeni ostatnich lat nastąpił postęp w zrozumieniu biologii molekularnej nowotworów, co doprowadziło do zidentyfikowania wielu szlaków molekularnych odpowiedzialnych za rozwój NDRP. Największą rolę wśród czynników wpływających na nadmierną proliferację komórek nowotworowych w NDRP odgrywa wywołana mutacją wysoka aktywność onkogenów, takich jak K-ras (ang. *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; ok. 20%), EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*, ok. 15%) oraz HER2 (ang. *human epidermal receptor*, ok. 2%), a także obserwowana u 3-5% chorych z rearanżacją w genie ALK. [Chang 2010, Horn 2009, Pao 2011] Wystąpienie rearanżacji ALK wyklucza się wzajemnie z mutacjami w genach K-ras i EGFR. [Shaw 2011, AWA kryzotyrib]

W przebiegu NDRP główne rearanżacje są następstwem fuzji ALK z EML-4 (ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*), która powstaje w wyniku wewnątrzchromosomalnej inwersji krótkiego ramienia chromosomu 2 [Inv(2)(p21p23)] i prowadzi do połączenia eksonów 1-13 genu EML-4 z eksonami 20-29 genu ALK. W wyniku fuzji EML4-ALK dochodzi do (niezależnej od liganda) dimeryzacji domeny kinazy ALK, co powoduje krzyżową fosforylację białek fuzyjnych ALK i w rezultacie samoaktywację. Wymienione zjawiska prowadzą do stałej aktywacji szlaku przekazywania wewnątrzkomórkowego, pobudzenia proliferacji i zahamowania apoptozy. [Płuzański 2012]

Fuzje ALK można zidentyfikować zarówno w przebiegu NDRP o histologii płaskonabłonkowej, jak i gruczolowej (gruczolakoraki), jednakże mutacje ALK polegające na rearanżacji w genie fuzyjnym EML4-ALK odnotowywane są głównie w przypadku guzów o utkaniu gruczolowym. [Krzakowski 2013, Boland 2009, Martelli 2009, Rodig 2009, Takauchi 2009, Takahashi 2010, Wong 2009, Yoshida 2011, Zhang 2012]

### 2.1.3 Etiologia

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca jest narażenie na substancje zawarte w dymie tytoniowym. Szacuje się, że palenie papierosów jest przyczyną ok. 90% wszystkich zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe zmniejszanie się ryzyka zachorowania na nowotwór płuc, jednak nigdy nie wraca do poziomu jak u osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór płuca dotyczy także tzw. biernych palaczy. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną  $\sim 1/3$  zachorowań na raka płuca u osób niepalących, mieszkających z palaczami tytoniu i  $\sim 1/4$  zachorowań wśród pozostałych osób niepalących. [Szczakóik 2015]

Inne czynniki mające znaczenie w etiologii raka płuca:

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

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

Należy jednak podkreślić, że guzy przejawiające rearanżację ALK występują zwykle wśród niepalących (lub z krótką historią palenia) [Krzakowski 2013, Koivunen 2008, Wong 2009, Rodig 2009, Takahashi 2010, Sakairi 2010, Zhang 2012, Zhang 2010] i relatywnie młodszych (od osób z rakiem płuca bez rearanżacji w genie ALK). [Krzakowski 2013, Rodig 2009, Wong 2009, Zhang 2010, Sakairi 2010]

### 2.1.4 Obraz kliniczny

We wczesnej fazie rak płuca przebiega najczęściej bezobjawowo. W trakcie rozwoju tej choroby u większości chorych pojawiają się takie objawy podmiotowe, jak: kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, czy nawracające zapalenie płuc. Utrata masy ciała i osłabienie odnotowywane są w późniejszej fazie choroby. [Szczakóik 2015]

Wszystkie wymienione powyżej objawy nie są jednak charakterystyczne dla nowotworu płuca, co przyczynia się nierzadko do rozpoznania NDRP w wysokim stopniu klinicznego zaawansowania (III lub IV stopień wg TNM). Tak późna diagnoza uniemożliwia podjęcie leczenia radykalnego, czego efektem są złe rokowania u chorych z NDRP. [Krzakowski 2001]

### 2.1.5 Epidemiologia

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi jednocześnie przyczynę największej liczby zgonów z powodów onkologicznych zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w Polsce w 2013 roku zdiagnozowano 21 524 nowych przypadków raka płuca. W tym samym czasie odnotowano 22 628 zgonów. [dane KRN] Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań. [PTOK 2013]

Dane dotyczące zapadalności na raka płuca zestawiono w oparciu o wyniki z raportu Globocan 2012 [Ferlay 2012] oraz na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Z danych tych wynika, że zapadalność w Polsce szacuje się na 18,2 - 21,8/100 000 w populacji kobiet i 48,1 - 60,5/100 000 w populacji mężczyzn. Ponieważ niniejszy wniosek dotyczy wyłącznie populacji dorosłych pacjentów, z danych KRN wyodrębniono również zachorowalność wyrażoną wartościami ASR (ang. *age-standardised rates*) w populacji 20+.

Tabela 1. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce.

| Rok                | Grupa wiekowa           | Zapadalność (ASR) | Źródło        |
|--------------------|-------------------------|-------------------|---------------|
| populacja kobiet   |                         |                   |               |
| 2012               | wszystkie grupy wiekowe | 21,8/100 000      | GLOBOCAN 2012 |
| 2013               | wszystkie grupy wiekowe | 18,2/100 000      | KRN           |
| 2013               | 20+                     | 30,4/100 000      | KRN           |
| populacja mężczyzn |                         |                   |               |
| 2012               | wszystkie grupy wiekowe | 60,5/100 000      | GLOBOCAN 2012 |
| 2013               | wszystkie grupy wiekowe | 48,1/100 000      | KRN           |
| 2013               | 20+                     | 80,1/100 000      | KRN           |
| ogółem             |                         |                   |               |
| 2012               | wszystkie grupy wiekowe | 38,0/100 000      | GLOBOCAN 2012 |

Tabela 2. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych przypadków raka płuca w Polsce.

| Rok                | Grupa wiekowa           | Liczba nowych chorych rocznie | Źródło        |
|--------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------|
| populacja kobiet   |                         |                               |               |
| 2012               | wszystkie grupy wiekowe | 8325                          | GLOBOCAN 2012 |
| 2013               | wszystkie grupy wiekowe | 6915                          | KRN           |
| 2013               | 20+                     | 6915                          | KRN           |
| populacja mężczyzn |                         |                               |               |
| 2012               | wszystkie grupy wiekowe | 17 905                        | GLOBOCAN 2012 |

\* Brak możliwości wyodrębnienia populacji powyżej 18. roku życia, w związku z czym konieczne było przyjęcie zapadalności oszacowanej w grupie wiekowej 20+.

| Rok    | Grupa wiekowa           | Liczba nowych chorych rocznie | Źródło        |
|--------|-------------------------|-------------------------------|---------------|
| 2013   | wszystkie grupy wiekowe | 14 609                        | KRN           |
| 2013   | 20+                     | 14 608                        | KRN           |
| ogółem |                         |                               |               |
| 2012   | wszystkie grupy wiekowe | 26 230                        | GLOBOCAN 2012 |
| 2013   | wszystkie grupy wiekowe | 21 524                        | KRN           |
| 2013   | 20+                     | 21 523                        | KRN           |

Wśród raków płuca, rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym i stanowi około 85% (Tabela 3) zdiagnozowanych nowotworów płuca. U większości chorych (ok. 58% - Tabela 4) NDRP diagnozowany jest w III/IV stopniu zaawansowania.

Tabela 3. Odsetek chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca.

| Odsetek wśród chorych na raka płuca (%) | Źródło                         |
|---|--------------------------------|
| 85-90                                   | ESMO 2014                      |
| 85                                      | PTOK 2013                      |
| 85                                      | Rzymian 2008                   |
| 85                                      | Jassem 2014a                   |
| 87                                      | National Cancer Institute 2007 |
| <b>mediana 85%</b>                      |                                |

Tabela 4. Odsetek chorych w stadium zaawansowania III/IV wśród chorych na raka płuca.

| Odsetek wśród chorych na raka płuca (%) | Źródło         |
|---|----------------|
| 57                                      | Howlander 2011 |
| ok. 60                                  | Rzymian 2008   |
| <b>mediana 58,5%</b>                    |                |

Test na obecność rearanzacji w genie ALK jest obecnie wykonywany sporadycznie, głównie w ramach badań klinicznych. W tej sytuacji chorzy, których rearanzacja ta może dotyczyć, otrzymują standardową terapię przewidzianą w leczeniu rozpoznanego u nich typu histologicznego NDRP. W oparciu o dane przedstawione w publikacjach naukowych, rearanzacja ALK występuje u ok. 3,8% chorych z NDRP (głównie o histologii gruczolakoraka) - patrz tabela poniżej (Tabela 5).

Tabela 5. Odsetek chorych z rearanzacją ALK wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

| Odsetek wśród chorych na raka płuca (%) | Źródło          |
|---|-----------------|
| 3,8                                     | Solomon 2009    |
| 3,8                                     | Weickhardt 2011 |
| 4,2                                     | Paik 2011       |
| <b>mediana 3,8%</b>                     |                 |

Na podstawie przedstawionych powyżej danych epidemiologicznych, liczbę nowych chorych z zaawansowanym NDRP z rearanżacją w genie ALK oszacowano na 407 pacjentów (Tabela 6).

Tabela 6. Liczba nowych pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją w genie ALK

| Parametr  | Wartość parametru | Źródło   |
|---|-------------------|----------|
| Liczba nowych pacjentów rocznie (grupa wiekowa 20+)                           | 21 523            | tabela 2 |
| Odssetek chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca                          | 85%               | tabela 3 |
| Odssetek chorych w stadium zaawansowania III/IV wśród chorych na raka płuca   | 58,5%             | tabela 4 |
| Odssetek chorych z rearanżacją ALK wśród chorych na NDRP                      | 3,8%              | tabela 5 |
| <b>Liczba nowych pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją w genie ALK</b> | <b>407</b>        |          |

Ze względu na fakt, że powyższe oszacowania nie odzwierciedlają precyzyjnie liczebności populacji potencjalnie kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem zgodnie z zapisami wnioskowanego programu, o opinię zwrócono się do ekspertów klinicznych. Zgodnie z obowiązującymi w Europie standardami postępowania diagnostycznego u chorych na NDRP, a także opracowanymi na ich podstawie polskimi wytycznymi, przyjęto, że oznaczenie rearanżacji genu ALK wykonuje się po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR [Krawczyk 2014].

W tabeli poniżej przedstawiono przeprowadzone kalkulacje prowadzące do oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których kryzotynib może być zastosowany.

Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

| Populacja  | 2017       | 2018       |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Warto również zwrócić uwagę, że mutacja ALK w przeciwieństwie do innych mutacji identyfikowanych w NDRP (np. genów KRAS i EGFR) jest stosunkowo rzadką, tj. występuje u około 5% pacjentów z NDRP. [Chia 2014] Szacuje się, że w Polsce może być około 160 nowych pacjentów z NDRP i mutacją ALK. Oznacza to, że zachorowalność na

ALK+ NDRP jest znacznie niższa niż ustalony przez Komisję Europejską próg chorób ultrarzadkich (1 przypadek na 50 tys. mieszkańców co dla populacji Polski oznacza około 750 pacjentów). [Rozporządzenie PE i Rady 2014] Zatem, mimo że kryzotyrib nie ma oficjalnego statusu leku sieratego, to w przypadku NDRP ALK+ ze względu na niską liczbę pacjentów, należy ten lek traktować jako lek stosowany w chorobach ultrarzadkich. Taką strategię przyjął Scottish Medicines Consortium (SMC), który oceniając kryzotyrib uznał, że należy rozpatrywać go zgodnie z zasadami przyjętymi dla chorób ultrarzadkich. [SMC]

#### *Obciążenia społeczno-ekonomiczne*

Według danych NFZ, w związku z rozpoznaniem raka płuca (C34), sfinansowano w 2011 roku świadczenie zdrowotne (diagnostyczne i terapeutyczne) udzielone 58 657 chorym z potwierdzonym rozpoznaniem. W tym samym okresie sumaryczne nakłady NFZ związane z rakiem płuca wyniosły w skali kraju 751,8 mln zł. Po raku piersi i nowotworach jelita grubego rak płuca jest obecnie najbardziej kosztochłonnym rozpoznaniem onkologicznym. [Śliwczyński 2014, Dziadziuszko 2015]

### **2.1.6 Rozpoznanie**

Podstawą rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca jest badanie histologiczne (preferowane) lub cytologiczne materiału uzyskanego z guza. Materiał do badania patomorfologicznego uzyskiwany jest zwykle w czasie fiberoskopii. W przypadku zmian o obwodowej lokalizacji, rozpoznanie ustala się najczęściej na podstawie cytologicznej lub histologicznej oceny materiału uzyskanego drogą biopsji przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela. Obecnie należy dążyć do wykonywania badania histologicznego (np. w przypadku biopsji przez ścianę klatki piersiowej - użycia grubej igły), ponieważ dokładne rozpoznanie typu histologicznego ukierunkowuje dalszą diagnostykę molekularną i u części chorych (niekwalifikujących się do resekcji mięszu płucnego) umożliwia wybór metody systemowego leczenia. [Krzakowski 2013]

#### **2.1.6.1 Zaawansowanie**

Warunkiem racjonalnej kwalifikacji do leczenia chorych na raka płuca jest dokładne ustalenie zaawansowania nowotworu, które obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M). U chorych na raka niedrobnokomórkowego stosuje się klasyfikację cTNM, gdzie c oznacza *kliniczna* (ang. *clinical*) zaawansowanie nowotworu, tj. zaawansowanie ustalone przedoperacyjnie, w odróżnieniu od zasięgu *patologicznego* oznaczanego literą p - pTNM, który ustala się na podstawie badania mikroskopowego tkanek usuniętych podczas doszczętnego zabiegu operacyjnego. [Szczaklik 2015, Krzakowski 2013]



Obecnie obowiązuje 7. edycja klasyfikacji, opracowana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (ang. *Union for International Cancer Control, UICC*) oraz Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*). Na styczeń 2017 roku planowane jest wydanie 8. edycji tej klasyfikacji. Wprowadzone w obrębie klasyfikacji zmiany będą oparte na wynikach analizy bazy danych chorych zgromadzonych w ramach międzynarodowego projektu zrealizowanego przez IASLC (Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca, ang. *The International Association for the Study of Lung Cancer*) [projekt IASLC] Klasyfikację TNM oraz stopnie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca przedstawiono w tabelach Tabela 8 i 9 poniżej. [klasyfikacja TNM]

Tabela 8. Klasyfikacja TNM w raku płuca.

| Cecha          | Charakterystyka   |
|----------------|---|
| <b>Cecha T</b> |   |
| TX             | Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii  |
| T0             | Brak cech guza pierwotnego.   |
| Tis            | Rak przedinwazyjny <i>in situ</i> .   |
| T1             | Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm otoczony niższymi płuc lub opłucną trzewną, w bronchoskopii nie nacieka oskrzeli głównych.  |
| T1a            | Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm   |
| T1b            | Guz o największym wymiarze > 2–3 cm   |
| T2             | Guz w największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 7 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od oskrzeli głównej,</li> <li>▪ naciekanie opłucnej płuca,</li> <li>▪ towarzysząca niedodma lub obturacyjne zapalenie płuca obejmujące całego płuca.</li> </ul>   |
| T2a            | Guz o największym wymiarze > 3–5 cm   |
| T2b            | Guz o największym wymiarze > 5–7 cm   |
| T3             | Guz > 7 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową,</li> <li>▪ guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od oskrzeli głównej, lecz bez jej zajęcia,</li> <li>▪ guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca,</li> <li>▪ guz z guzami satelitarnymi w obrębie tego samego płata.</li> </ul> |
| T4             | Guz każdej wielkości: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, oskrzel główną, tchawicę, przełyk, kręgi,</li> <li>▪ złośliwy satelitarny po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne.</li> </ul>   |
| <b>Cecha N</b> |   |
| Nx             | Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych.  |
| N0             | Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.   |
| N1             | Przerzuty w węzłach chłonnych okołooskrzelowych lub węzłowych po stronie guza pierwotnego lub ich bezpośrednie naciekanie.  |
| N2             | Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego lub do węzłów pod oskrzelą główną.  |
| N3             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub węzła po stronie przeciwnej niż guz,</li> <li>▪ przerzuty do węzłów nadobojczykowych.</li> </ul>   |
| <b>Cecha M</b> |   |
| Mx             | Ocena obecności przerzutów odległych jest niemożliwa.   |
| M0             | Nie stwierdza się przerzutów odległych.   |
| M1             | Przerzuty odległe.  |
| M1a            | Złośliwy satelitarny w przeciwległym płacie, rozśiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu.   |
| M1b            | Obecność przerzutów do odległych narządów.  |

Tabela 9. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją TNM.

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

### 2.1.6.2 Stan sprawności

Niezbędnym elementem diagnostyki jest również określenie stanu sprawności chorych ocenianego za pomocą skali Karnofsky'ego i ECOG. W oparciu o wyniki otrzymane na podstawie powyższych skal podejmowana jest decyzja dotycząca zasadności zastosowania chemioterapii, natomiast w badaniach klinicznych oceniana jest jakość życia pacjentów. [Szczaklik 2015]

Skala Karnofsky'ego jest skalą procentową, w której 0% przypisano dla stanu zgon, natomiast 100% dla braku jakichkolwiek objawów choroby (Tabela 10).

Tabela 10. Skala sprawności Karnofsky'ego.

| Stopień sprawności (%) | Definicja   |
|------------------------|---|
| 100                    | Brak dolegliwości i objawów choroby.  |
| 90                     | Chory jest zdolny do normalnego funkcjonowania, obecność objawów choroby.                                   |
| 80                     | Chory jest zdolny do niemal pełnej aktywności, obecność objawów choroby.                                    |
| 70                     | Chory jest w stanie wykonywać czynności osobiste, nie jest jednak zdolny do normalnej aktywności lub pracy. |
| 60                     | Chory wymaga okresowej pomocy, ma ograniczoną zdolność wykonywania czynności osobistych.                    |
| 50                     | Chory wymaga częstej pomocy oraz opieki medycznej.  |
| 40                     | Stan niewydolności i konieczność kompleksowej opieki.   |
| 30                     | Stan poważnej niewydolności, wskazana hospitalizacja.   |
| 20                     | Bardzo zły stan pacjenta, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego.     |
| 10                     | Agonia, szybka postępująca choroba, bezpośrednie zagrożenie życia.  |
| 0                      | Zgon.   |

Ogólna sprawność chorego oceniana jest także w 6-stopniowej skali ECOG (Tabela 11).

Tabela 11. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

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

### 2.1.6.3 Diagnostyka molekularna

Współczesna diagnostyka patomorfologiczna u niektórych chorych obejmuje również badania molekularne. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić zarówno w materiale tkankowym, jak i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym w czasie biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie, a w razie potrzeby wskazane jest wykorzystanie metod *zatypania* materiału cytologicznego w bloku parafinowym. [Krzakowski 2013]

Podczas kwalifikowania chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) należy ocenić w materiale tkankowym stan genu EGFR (obecność aktywującej mutacji). Ocena stanu genu KRAS jest niepotrzebna, ponieważ mutacje obu wymienionych genów nie występują łącznie. W części przypadków możliwa jest również ocena stanu genu EGFR z materiału pobranego przy użyciu cienkoigłowej biopsji i – rzadziej – wymazów oskrzelowych. [Krzakowski 2013]

U chorych bez narażenia na dym tytoniowy w wywiadzie, z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP i bez obecności mutacji w genie EGFR, można dodatkowo przeprowadzić badanie w kierunku rearanzacji genu ALK. Oznaczanie stanu genu EML4-ALK jest jednak celowe tylko w sytuacji, kiedy istnieje możliwość zastosowania kryzotynibu, jedynej skutecznej, rekomendowanej terapii dla chorych z rearanzacją w genie ALK. Ocena innych tkankowych i surowiczych biomarkerów nie ma obecnie zastosowania w praktyce klinicznej. [Krzakowski 2013]

Wprowadzony w Polsce w 2015 roku pakiet onkologiczny umożliwia świadczeniodawcom sfinansowanie diagnostyki wstępnej i diagnostyki pogłębionej poprzez kwoty ryczałtowe wyznaczone dla poszczególnych nowotworów pod warunkiem dotrzymania ustawowych terminów w przewidzianych na diagnostykę. Zgodnie z nowymi regulacjami, badania molekularne i genetyczne powinny być wykonywane choremu w trybie ambulatoryjnym w ramach diagnostyki pogłębionej, natomiast świadczeniodawca zobowiązany jest do przestrzegania zasad postępowania medycznego zawartych w standardach określonych w obowiązujących przepisach oraz w wytycznych,

---

zaleceniach i rekomendacjach wydawanych przez towarzystwa naukowe zrzeszające specjalistów z właściwych dziedzin medycyny. [Dziadziuszko 2015]

#### 2.1.6.3.1 Diagnostyka rearanżacji ALK

Ekspresja genu ALK może być wykrywana za pomocą testów IHC (ang. *immunohistochemistry* - metoda immunohistochemiczna), techniką FISH (ang. *Fluorescent in situ hybridization* - fluoroscencyjna hybrydyzacja in situ) lub przy użyciu metody PCR (ang. *polimerase chain reaction* - reakcja łańcuchowej polimerazy) z odwrotną transkryptazą.

W 2014 roku opublikowano polskie zalecenia dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na NDRP do terapii ukierunkowanych molekularnie. Z wytycznych tych wynika, że badanie rearanżacji genu ALK należy wykonać wyłącznie u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub zawierającego komponent utkania gruczołowego, u których uprzednio potwierdzono brak mutacji somatycznych w genie EGFR. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych za konieczne uważa potwierdzenie obecności rearanżacji genu ALK w materiale tkankowym za pomocą techniki FISH z wykorzystaniem sond dwukolorowych typu *break-apart*. Technika IHC może być stosowana wyłącznie jako metoda przesiewowa w kwalifikacji materiałów tkankowych do oznaczenia rearanżacji ALK techniką FISH, pod warunkiem uprzedniej walidacji. Nie zaleca się natomiast stosowania techniki RT-PCR jako metody alternatywnej dla metody FISH. [Krawczyk 2014]

Metodą z wyboru w diagnostyce translokacji ALK/EML4 jest metoda FISH, co podyktowane jest opanowaniem tej metody przez większość Zakładów Patologii lub Pracowni Diagnostyki Molekularnej [AWA kryzotyńb] (metoda ta umożliwia również wykrycie alternatywnych translokacji ALK) [Jassem 2014b]. W celu przeprowadzenia testu wykorzystuje się sondy DNA z fluoroscencyjnymi barwnikami. Badaniu poddawany jest fragment tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i przechowywanej w bloczkach parafinowych. Sonda znakowana na zielono hybryduje do regionu zlokalizowanego w bezpośrednim sąsiedztwie 5'ALK, a sonda znakowana na czerwono do regionu 3'ALK. Pojedynczy sygnał z sondy znakowanej na czerwono lub z rozdzielonego sygnału świadczy o obecności rearanżacji [Ptużński 2012]. Dodatni wynik testu stwierdzany jest w momencie, gdy ponad 15% komórek (spośród co najmniej 50 policzonych w badanym materiale) emituje intensywny czerwony sygnał. [Ou 2011]

Wstępną, ale dość czułą metodą jest badanie immunohistochemiczne polegające na pomiarze aktywności kinazy ALK przy użyciu przeciwciała swoistego dla białka ALK. Ze względu na brak występowania ekspresji ALK w prawidłowej tkance płuca, wykrycie obecności ALK w trakcie analizy IHC jest praktycznie równoznaczne z potwierdzeniem rearanżacji w genie ALK. [Ptużński 2012, Jassem 2014b]

Zastosowanie kolejnej metody - PCR z odwrotną transkryptazą (RT-PCR) - wymaga większej ilości materiału tkankowego niż badanie FISH, a także wiąże się z koniecznością znajomości sekwencji określonego zaburzenia molekularnego w ALK. [Ou 2011] W wyniku przeprowadzonego badania otrzymywana jest seria dwuniciowych odcinków cDNA (ang. *complementary DNA*) - komplementarnej kopii mRNA. W porównaniu do techniki FISH metoda ta cechuje się mniejszą czułością, co wynika przede wszystkim z tego, że w obrębie rearanżacji możliwe są różne warianty połączeń między odpowiednimi eksonami obu genów. W związku z powyższym powstaje problem doboru odpowiedniego panelu starterów dla wykrycia wszystkich możliwych połączeń i znacząco podwyższa się koszt wykonania testu. [AWA kryzotynib]

Według aktualnych wytycznych ESMO 2016 [ESMO 2016] diagnostyka rearanżacji ALK powinna być rutynowo wykonywana w zaawansowanym NDRP [II, A] a metoda FISH do wykrywania translokacji pozostaje standardem, nie mniej metody IHC z zastosowaniem wysokiej jakości przeciwciał anty ALK mogą być stosowane w skriningu. Preferowane są platformy multipleksowe do testowania molekularnego [III, A] ponieważ sekwencyjne testowanie może opóźnić leczenie. U pacjentów z translokacją ALK zachęca się do przeprowadzania ponownej biopsji po wystąpieniu progresji choroby [IV, A].

### 2.1.7 Leczenie

O wyborze metody leczenia decyduje stopień zaawansowania choroby (klasyfikacja TNM), istotne znaczenie ma także wydolność poszczególnych narządów i ogólny stan chorego (skala sprawności Karnofsky'ego lub ECOG).

#### **Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopnie I-IIIa**

We wczesnych stadiach choroby (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIa) główną metodą leczenia jest resekcja miąższu płucnego (lobektomia - wycięcie obejmujące płat lub pneumonektomia - wycięcie całego płuca). [Krzakowski 2013] W chwili rozpoznania NDRP do leczenia operacyjnego kwalifikuje się zaledwie 20% chorych, co w większości przypadków spowodowane jest zbyt dużym zaawansowaniem choroby w momencie rozpoznania. [Szczaklik 2015] Jeżeli z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego przeprowadzenie resekcji jest niemożliwe, należy rozważyć zastosowanie radykalnej konformalnej radioterapii w dawce 66-76 Gy. [Krzakowski 2013] Chorzy z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca (guz Pancoasta) są rutynowo poddawani przedoperacyjnej radioterapii (na ogół skojarzonej z chemioterapią). Przedoperacyjna chemioterapia jest stosowana głównie u chorych w stopniu IIIa z cechą pN2 (tzw. minimalnym zajęciem węzłów chłonnych N2). [Szczaklik 2015, Krzakowski 2013]

Pooperacyjna radioterapia w stopniach zaawansowania pI-pIIIa zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych bez wydłużenia czasu przeżycia, a w stopniach I i II

może mieć niekorzystny wpływ na przeżycie. Wskazania do stosowania pooperacyjnej radioterapii obejmują:

- obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym;
- niewiarygodne określenie cechy pN 2 [Krzakowski 2013]

Zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii wiąże się ze znamienymi korzyściami (tj. zwiększeniem wskaźników 5-letniego przeżycia w granicach 0-15%) wyłącznie w przypadku chorych w stopniu II i IIIA. Chemioterapię należy rozpocząć w ciągu pierwszych 6-8 tygodni po operacji i prowadzić w 3 lub 4 cyklach 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę i winorelbinę. Stosuje się także schematy zawierające taksoidy, gemcytabinę i pemetreksed. [Krzakowski 2013]

### **Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopnie IIIA–IIIB**

Część chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIA nie kwalifikuje się do pierwotnej resekcji z powodu zaawansowania choroby, w związku z czym otrzymują oni leczenie obowiązujące w stopniu IIIB. [Krzakowski 2013]

U chorych z NDRP w stopniu IIIB przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego uzasadnione jest wyłącznie w przypadku stwierdzenia stopnia T4N0 lub T4N1. Pozostali chorzy powinni być poddawani radioterapii lub chemioterapii. Ze względu na wyższą skuteczność zalecana jest chemioradioterapia (RCTH). Jednoczesna RCTH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamiennej wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznamiennie większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności. Do RCTH (zwłaszcza jednoczesnej) kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. W ramach równoczesnej chemioradioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbiną. W przypadku sekwencyjnej chemioradioterapii można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem, paklitakselem, gemcytabiną. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można podać karboplatynę w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Radykalną radioterapię zaleca się w przypadku przeciwwskazania do chemioradioterapii. [Krzakowski 2013]

### **Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV**

U chorych w IV stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca leczenie ma charakter paliatywny i obejmuje chemioterapię, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (gefitynib, erlotynib, kryzotynib), radioterapię paliatywną lub leczenie objawowe. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji w genie EGFR i ewentualnie fuzyjnego genu EML4-ALK. Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego. [Krzakowski 2013]

### *Chemioterapia*

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe u chorych z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności, z prawidłową masą ciała, bez poważnych chorób współistniejących, z wydolnym układem krwiotwórczym, w przypadku, gdy istnieje możliwość obiektywnej odpowiedzi na leczenie. U pozostałych chorych istnieje możliwość zastosowania leczenia objawowego lub ewentualnie paliatywnej radioterapii. [Krzakowski 2013]

W chemioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Leczenie powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle. [Krzakowski 2013]

### *Leczenia ukierunkowane molekularnie (celowane)*

U chorych na zaawansowanego NDRP (w pierwszej i kolejnych liniach leczenia) zastosowanie znalazły drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych EGFR - erlotynib, gefitynib i afatynib. U chorych z rearanzacją genu ALK dużą aktywność wykazuje kryzotynib. [Szczaklik 2015, Krzakowski 2013]

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

- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34.0) - program obejmuje pierwszą linię leczenia [B.63.];
- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34) - program ten obejmuje stosowanie pemetreksedu, gefitynibu i erlotynibu w pierwszej i drugiej linii leczenia oraz kryzotynib w drugiej lub trzeciej linii leczenia [B.6].

### **2.1.8 Wytyczne kliniczne**

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2016 roku;
- National Cancer Institute (NCI) z 2014 roku;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2015 roku;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2016 roku;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2011 roku;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2014 roku.

Zalecenia postępowania terapeutycznego w zależności od rozważanej linii leczenia podsumowano w poniższych podrozdziałach.

Tabela 12 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.

| Kraj / region    | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje  |
|------------------|------------------|--|
| Ameryka Północna | NCCN 2016        | <p><b>Diagnostyka</b></p> <p>Oznaczenie mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK należy wykonać u chorych z zaawansowanym NDRP o utkanie innym niż płaskonabłonkowe (kategoria 1).</p> <p><b>Leczenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów <u>w stanie sprawności 0-4 w skali ECOG, z mutacją EGFR</u> wykrytą przed wdrożeniem pierwszej linii chemioterapii zalecane jest podjęcie leczenia erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem (kategoria 1).</li> <li>• U pacjentów <u>z mutacją EGFR</u> wykrytą w trakcie stosowania pierwszej linii chemioterapii należy:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ przerwać zaplanowaną chemioterapię i rozpocząć podawanie erlotynibu, afatynibu lub gefitynibu;</li> <li>◦ dokończyć zaplanowaną chemioterapię włączając równocześnie leczenie erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem (kategoria 2A).</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów <u>w stanie sprawności 0-4 w skali ECOG, z rearanżacją ALK</u> wykrytą przed wdrożeniem pierwszej linii chemioterapii zalecane jest podjęcie leczenia kryzotynibem (kategoria 1).</li> <li>• U pacjentów <u>z rearanżacją ALK</u> wykrytą w trakcie stosowania pierwszej linii chemioterapii należy:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ przerwać zaplanowaną chemioterapię i rozpocząć podawanie kryzotynibu;</li> <li>◦ dokończyć zaplanowaną chemioterapię włączając równocześnie leczenie kryzotynibem (kategoria 2A).</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów <u>z nienabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG</u>, zaleca się stosowanie:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ dwulekowych schematów chemioterapii:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna + pemetrekseid;</li> <li>▪ cisplatyna + gemcytabina [wykazano wyższą skuteczność oraz redukcję toksyczności dwulekowej chemioterapii cisplatyną i pemetrekseidem w porównaniu do dwulekowej chemioterapii cisplatyną i gemcytabiną] (kategoria 1);</li> <li>▪ dodatkowe opcje terapeutyczne: cisplatyna + paklitaksel, cisplatyna + etopozyd, cisplatyna + docetaksel, cisplatyna + winorelbina, karboplatyna + pemetrekseid, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>◦ dwulekowych schematów chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli nie występuje krwiotłucie: cisplatyna + pemetrekseid + bewacyzumab (kategoria 1), karboplatyna + pemetrekseid + bewacyzumab lub karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (kategoria 2A – pozostałe 2 schematy).</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów <u>z nienabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 2 w skali ECOG</u>, zaleca się stosowanie następujących schematów chemioterapii: paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna +</li> </ul> |



| Kraj / region | Organizacja, rok                            | Rekomendowane interwencje   |
|---------------|---|---|
|               |   | <p>paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + pemetrekseid, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, docetaksel, gemcytabina, etopozyd, paklitaksel, pemetrekseid, winorelbina, irynotekan, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 2A).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z <u>niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 3-4 w skali ECOG</u> zaleca się podjęcie leczenia zachowawczego (kategoria 2A).</li> <li>• U pacjentów z <u>płatkonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG</u> zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ dwulekowych schematów chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna + gemcytabina (wykazano wyższą skuteczność dwulekowej chemioterapii cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do dwulekowej chemioterapii cisplatyną i pemetrekseidem) (kategoria 1);</li> <li>▪ dodatkowe opcje terapeutyczne: cisplatyna + paklitaksel, cisplatyna + etopozyd, cisplatyna + docetaksel, cisplatyna + winorelbina, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>◦ trójlekowych schematów chemioterapii: cisplatyna + gemcytabina + necitumumab (kategoria 3).</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów z <u>płatkonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 2 w skali ECOG</u> zaleca się stosowanie następujących schematów chemioterapii: paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + paklitaksel (połączony z białkiem), karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + etopozyd, karboplatyna + docetaksel, karboplatyna + winorelbina, docetaksel, gemcytabina, etopozyd, paklitaksel, winorelbina, irynotekan, gemcytabina + docetaksel, gemcytabina + winorelbina (kategoria 2A), cisplatyna + gemcytabina + necitumumab (kategoria 3).</li> <li>• U pacjentów z <u>płatkonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 3-4 w skali ECOG</u> zaleca się podjęcie leczenia zachowawczego (kategoria 2A).</li> </ul> <p><i>Kategorie dowodów:</i><br/> kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;<br/> kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;<br/> kategoria 2B – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak pełnego konsensusu wśród członków NCCN;<br/> kategoria 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</p> |
|               | <p>NCI 2014 (aktualizacja styczeń 2016)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• W pierwszej linii leczenia <u>zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuc (stadium IV)</u> rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna</li> </ul> </li> </ul>   |

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje  |
|---------------|------------------|--|
|               |                  | <p>lub karboplatyna] z jednym z leków trzeciej generacji: paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina, paklitaksel (połączonym z białkiem), pemtrekselem, irynotekaniem; rozpoznanie histologiczne, wiek chorego, a także jego stan sprawności ukierunkowują wybór konkretnego schematu leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii karboplatyna + paklitaksel; ten schemat leczenia jest uzasadniony wyłącznie w przypadku pacjentów z PS ≤ 1, prawidłową funkcją głównych organów oraz bez histologii płaskonabłonkowej, przerzutów do mózgu oraz znacznego krwiotłucia;</li> <li>o dołączenie cetuksymabu do chemioterapii cisplatyna + winorelbina u pacjentów z potwierdzoną <u>ekspresją receptorów EGFR</u> w komórkach guza.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z <u>mutacją EGFR</u> (z rakiem gruczołowym, pochodzących zwłaszcza z Azji Wschodniej, nigdy niepalących papierosów) zalecana jest monoterapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib). Wykazano, że taki schemat leczenia wydłuża okres wolny od progresji (PFS), nie wpływa natomiast na całkowite przeżycie pacjenta. Dodatkowo terapia EGFR-TKI ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do terapii skojarzonej lekami cytotoksycznymi.</li> <li>• U pacjentów z <u>rearrażacją ALK</u> wskazana jest monoterapia kryzotynibem. Wykazano, że taki schemat leczenia znacząco wydłuża okres wolny od progresji (PFS) w porównaniu do standardowej chemioterapii.</li> </ul>   |
|               | ASCO 2015        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• W populacji pacjentów <u>w stanie sprawności 0 lub 1</u> (dopuszczalny stan sprawności 2), <u>z brakiem mutacji somatycznych w genie EGFR oraz rearrażacji ALK</u>, zaleca się stosowanie różnych kombinacji leków cytotoksycznych. Preferowane są schematy 2-lekowe oparte na związkach platyny oraz równoczesne podjęcie opieki paliatywnej. Ze względu na podtyp histologiczny (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) istnieją pewne różnice w zalecanych schematach leczenia (wysoka jakość dowodów; silne zalecenie).</li> <li>• Dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii karboplatyna + paklitaksel jest zalecane w przypadku braku przeciwwskazań do takiego leczenia (średnia jakość dowodów; umiarkowane zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów <u>w stanie sprawności 2</u> można stosować kombinację lub monoterapię lekami cytotoksycznymi (średnia jakość dowodów; słabe zalecenie) lub zalecić podjęcie wyłącznie opieki paliatywnej (średnia jakość dowodów; silne zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów <u>z mutacją somatyczną EGFR</u>, zalecane jest stosowanie afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu (wysoka jakość dowodów; silne zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów <u>z rearrażacją ALK</u>, zalecane jest stosowanie kryzotynibu (średnia jakość dowodów; umiarkowane zalecenie).</li> <li>• W populacji pacjentów <u>z rearrażacją ROS1</u>, zalecane jest stosowanie kryzotynibu (nieformalne uzgodnienie; niska jakość dowodów; słabe zalecenie).</li> <li>• Leczenie pierwszej linii NDRP w stopniu IV powinno być zakończone po potwierdzeniu progresji choroby lub po 4 cyklach u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie.</li> <li>• W populacji pacjentów w stanie stabilnym lub z odpowiedzią kliniczną po 4 cyklach chemioterapii opartej na pemtreksedzie</li> </ul> |

| Kraj / region | Organizacja, rok                 | Rekomendowane interwencje  |
|---------------|----------------------------------|--|
|               |                                  | <p>można kontynuować terapię pemetreksedem. Jeśli początkowy schemat terapii nie obejmował wykorzystania pemetreksedu, można zastosować alternatywną chemioterapię lub zaprzestać stosowania leczenia do momentu wystąpienia progresji.</p>  |
| Europa        | PTOK 2013 (aktualizacja 11.2014) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z NDRP <u>w stadium III B</u>:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego uzasadnione jest wyłącznie w przypadku stwierdzenia stopnia T4N0 lub T4N1; pozostali chorzy powinni być poddawani radioterapii lub chemioterapii; chemioradioterapia (RCTH) jest zalecana ze względu na wyższą skuteczność;</li> <li>◦ jednoczesna RCTH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znacząco wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz niezamierzenie większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności; do RCTH (zwłaszcza jednoczesnej) kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową;</li> <li>◦ w ramach równoczesnej chemioradioterapii stosuje się cisplatinę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina; w przypadku sekwencyjnej chemioradioterapii można zastosować skojarzenia cisplatiny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselą, paklitakselą, gemcytabiną; u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatiny można podać karboplatinę w skojarzeniu z wymienionymi lekami.</li> </ul> </li> <li>• U chorych w <u>IV stadium zaawansowania</u> leczenie ma charakter paliatywny:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe u chorych z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności, z prawidłową masą ciała, bez poważnych chorób współistniejących, z wydolnym układem krwiotwórczym, w przypadku, gdy istnieje możliwość obiektywnej odpowiedzi na leczenie; u pozostałych chorych istnieje możliwość zastosowania leczenia objawowego lub ewentualnie paliatywnej radioterapii;</li> <li>◦ w chemioterapii stosuje się cisplatinę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed; leczenie powinno być ograniczone do 3–4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle;</li> <li>◦ u chorych na zaawansowanego NDRP zalecane jest leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych EGFR – erlotynibem lub gefitynibem.</li> </ul> </li> </ul> |
|               | ESMO 2016                        | <p><i>Diagnostyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostyka rearanżacji ALK powinna być rutynowo wykonywana w zaawansowanym NDRP [II, A].</li> <li>• Metoda FISH do wykrywania translokacji pozostaje standardem, nie mniej metody IHC z zastosowaniem wysokiej jakości przeciwciał anti ALK mogą być stosowane w skriningu.</li> <li>• Preferowane są platformy multipleksowe do testowania molekularnego [III, A]. Sekwencyjne testowanie może opóźnić leczenie.</li> <li>• U pacjentów z NDRP i mutacją EGFR lub translokacją ALK zachęca się do przeprowadzania ponownej biopsji po wystąpieniu progresji choroby [IV, A].</li> </ul>   |

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje   |
|---------------|------------------|---|
|               |                  | <p><i>Leczenie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guzy z rearanżacją ALK: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ U pacjentów z NDRP i rearanżacją ALK leczeniem preferowanym, w I linii jest kryzotynib [I, A].</li> <li>◦ Pacjenci z NDRP i rearanżacją ALK powinni otrzymać kryzotynib w kolejnych liniach leczenia, jeśli nie otrzymali tego leczenia wcześniej [I, A].</li> <li>◦ U pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu inhibitorami kinazy ALK, rekomendowane są inhibitory ALK drugiej generacji takie jak ceritinib [III, A]. Alternatywne inhibitory ALK, takie jak alectinib, są w trakcie badań klinicznych.*</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Klasa dowodów:</i><br/> I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego poprawnie zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych;<br/> II – dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie, że ich metodologia była niewłaściwa lub na metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogenicznymi grupami chorych.</p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i><br/> A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, z decydowanie uzasadniające postępowanie;<br/> B – silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</p> <p><i>Opracowanie na podstawie NICE Pathways: Treatment for non-small-cell lung cancer i rekomendacji NICE wydanych dla poszczególnych leków</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastosowanie chemioterapii należy rozważyć w NDRP w IV stopniu zaawansowania u pacjentów o dobrym stanie sprawności (0-1 w skali ECOG, 80-100 w skali Karnofsky'ego).</li> <li>• W pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego (stadium IV) rekomenduje się stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji: paklitaksem, docetaksem, gemcytabiną, winorelbina.</li> <li>• W przypadku pacjentów z nietolerancją związków platyny należy zastosować monoterapię jednym z ww. leków trzeciej generacji.</li> <li>• W przypadku stwierdzenia mutacji EGFR u pacjenta z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP (na podstawie pozytywnego wyniku testu) zaleca się podjęcie leczenia erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem.</li> <li>• Skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną rekomendowane jest w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym</li> </ul> |
|               |                  | <p>* Wytyczne ESMO nie są precyzyjne w tym zakresie i alectinib jest być może stawiany na równi z ceritinib tj. rekomendacja [III, A]</p>   |

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje   |
|---------------|------------------|---|
|               |                  | <p>NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej (tj. gruczolakorak lub rak wielkokomórkowy). Pacjenci będący w trakcie leczenia pemetreksedem, którzy nie spełniają powyższych kryteriów powinni otrzymać możliwość kontynuacji terapii do momentu, w którym klinicysta uzna za stosowne zaprzestanie leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NICE nie wydał rekomendacji dotyczących stosowania paklitakselu i bewacyzumabu w I linii leczenia raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami z uwagi na niedostarczenie odpowiednich dowodów przez producenta leku lub sponsora.</li> </ul>                                   |
|               | SIGN 2014        | <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z mutacją EGFR zalecana jest monoterapia inhibitarami kinazy tyrozynowej EGFR.</li> <li>U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG, z niepotwierdzoną mutacją EGFR zaleca się podjęcie 2-lekowej chemioterapii, w skład której wchodzi cisplatyna i pemetreksed.</li> <li>U pozostałych pacjentów z NDRP zaleca się stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji: paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, winorelbina.</li> </ul> |

Zgodnie z wytycznymi, w I linii leczenia NDRP w stopniu III/IV najczęściej wybieraną terapią początkową jest dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna, karboplatyna) oraz jednym z leków trzeciej generacji (pemetreksed, docetaksel, paklitaksel, gemcytabina, winorelbina). Nie ma jednego standardowego schematu leczenia w przypadku rozpoznania niepłaskonabłonkowego NDRP, należy jedynie pamiętać, aby schemat terapii nie opierał się na pemetreksedzie. U wybranych chorych można rozważyć również połączenie dwulekowej chemioterapii z bewacyzumabem lub cetuksymabem.

W przypadku pacjentów z rearanżacją ALK najbardziej aktualne wytyczne amerykańskie i europejskie (opublikowane po 2013 roku - ESMO 2016, NCCN 2016, ASCO 2015 i NCI 2014) rekomendują leczenie **kryzotynibem**. Brak uwzględnienia w niektórych wytycznych możliwości leczenia **kryzotynibem** w II linii (np. wytyczne ASCO 2015) wynika z wykorzystania tego wariantu terapii w I linii leczenia.

## 2.1.9 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

### 2.1.9.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla wnioskowanego w skazania

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania kryzotynibu w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego.

### 2.1.9.1.1 Rekomendacje AOTMiT dla kryzotyribu w innych wskazaniach

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą zastosowania kryzotyribu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dla leku Xalkori® (kryzotyrib).

| Wskazanie  | Data wydania  | Rekomendacja | Uzasadnienie  |
|--|---|--------------|---|
| Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego realizowane w ramach programu lekowego (do ww. programu kwalifikowani są chorzy, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej chemioterapii) | 114/2013 z dnia 09.09.2013 – [rekomendacja AOTM 2013] | Negatywna    | Kryzotyrib został przez Komisję Europejską warunkowo dopuszczony do obrotu w październiku 2012 r. na okres 1 roku. Dotychczasowe dowody skuteczności wnioskowanego produktu pochodzą z pojedynczego niezaslepionego, dwuramiennego badania 3. fazy, w którym nie potwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów, a jedynie wydłużenie czasu do progresji choroby z 3 do 7,7 miesięcy i subiektywne odczucie poprawy jakości życia. Badanie to odznaczało się ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczną interpretację danych i nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej rekomendacji. Ponadto, dostępne dane wskazują, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo. |

### 2.1.9.2 Rekomendacje innych agencji

Przeszukano strony internetowe innych agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje dotyczące zastosowania kryzotyribu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP z rearanżacją ALK. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania kryzotynibu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP z rearanżacją ALK.

| Kraj           | Agencja | Rekomendacja | Miesiąc i rok | Komentarz   |
|----------------|---------|--------------|---------------|---|
| Kanada         | CADTH   | pozytywna    | 07.2015       | Kryzotynib jest rekomendowany w I linii leczenia NDRP w populacji pacjentów w stanie sprawności 0-2 w skali ECOG, z rearanżacją ALK. Leczenie powinno być kontynuowane do momentu stwierdzenia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. [CADTHa] <i>Jest to rekomendacja warunkowa – efektywność kosztowa musi zostać obniżona do akceptowalnego poziomu.</i> |
| Anglia i Walia | NICE    | pozytywna    | 09.2016       | Kryzotynib jest zalecany, w zakresie warunków dopuszczenie do obrotu, jako opcja terapeutyczna dla dorosłych pacjentów z nieleczonym ALK+ zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca. Lek zaleca się tylko wtedy, gdy firma dostarcza go po obniżonej cenie. [Technology appraisal guidance [TA406]]  |
| Szkocja        | SMC     | pozytywna    | 07.2016       | Kryzotynib jest rekomendowany w I linii leczenia NDRP w populacji pacjentów z rearanżacją ALK. [SMC 2016] <i>Kryzotynibowi przyznano status leku ultrasierozowego oraz leku stosowanego w skrajowej fazie choroby (end of life process), kiedy ryzyko zgonu jest duże (według kryteriów SMC przy obecnie dostępnym leczeniu zgon nastąpi zwykle w ciągu 3 lat)</i>        |

## 3 Interwencja

### 3.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®. [ChPL Xalkori]

|   |   |
|---|---|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)                              | kryzotymib  |
| Opatentowana nazwa handlowa   | Xalkori®  |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)                                    | L01XE16   |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Pfizer Limited<br>Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent CT13 9NJ<br>Wielka Brytania |

#### Postać farmaceutyczna oraz skład jakościowy i ilościowy

- Kapsułka twarda.
- XALKORI 200 mg kapsułki twarde, biała nieprzezroczysta i różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem *Pfizer* na wieczku oraz *CRZ 200* na korpusie.
- XALKORI 250 mg kapsułki twarde, różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem *Pfizer* na wieczku oraz *CRZ 250* na korpusie.

#### Wskazania do stosowania

- w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. *anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer*).
- w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

#### Dawkowanie i sposób podawania

Zalecany schemat dawkowania produktu XALKORI to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.

W przypadku pominięcia dawki, produkt należy przyjąć jak najszybciej. Jeżeli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym czasie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.



### Dostręgowanie dawki

W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu lub zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę produktu XALKORI należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku, gdy konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki, można ją zmodyfikować do 250 mg raz na dobę, po uwzględnieniu indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.

### **Mechanizm działania**

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. *Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met*) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. *Recepteur d'Origine Nantaïs RTK*). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszyły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym EML4-ALK i NPMALK) lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach in vivo.

## **3.2 Opinie i doświadczenia polskich ekspertów klinicznych dotyczące leczenia zaawansowanej postaci NDRP z rearanżacją ALK**

Wszyscy eksperci kliniczni poproszeni o zabranie głosu w sprawie skuteczności kryzotynibu wydali pozytywną opinię dotyczącą wartości klinicznej tego preparatu w leczeniu NDRP u chorych z rearanżacją genu ALK oraz uważają za zasadne refundowanie tego leku w Polsce. Eksperti kliniczni odnieśli się również do zarzutów podniesionych w negatywnej Rekomendacji Prezesa Agencji z dnia 9 września 2013 roku. Podkreślili oni, że ograniczenia dotyczące sposobu przeprowadzania badań III fazy dla kryzotynibu wymienione w Rekomendacji są typowe dla innych badań III fazy leków ukierunkowanych molekularnie u chorych na NDRP, a pomimo tych problemów gefitynib, erlotynib i afatynib są refundowane w Polsce. Ze względów etycznych nie jest możliwa taka konstrukcja badania klinicznego, aby móc uzyskać wyniki pozwalające

na jednoznaczny interpretację danych w zakresie wpływu terapii kryzotynibem na czas życia chorych, a mimo to eksperci kliniczni nie mają żadnych wątpliwości co do tego, że kryzotynib jest lekiem o co najmniej tożsamej skuteczności, jak refundowane w populacji chorych z mutacją EGFR terapie celowane. Eksperci powołują się na wyniki badań klinicznych wskazujące na bardzo wysoką aktywność leku mierzoną odsetkami obiektywnych odpowiedzi klinicznych przekraczającymi 74,4% w I linii oraz 65,3% w II linii, podczas gdy klasyczna chemioterapia jest bardzo mało skuteczna, na co wskazują wyniki uzyskane zwłaszcza w II linii leczenia nieprzekraczające nawet 20%. Klinicyści podkreślają również znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji. Ekspert kliniczny odniósł się także do zarzutu dotyczącego warunkowego dopuszczenia kryzotynibu do obrotu.<sup>\*</sup> Podkreśla on, że w myśl Rozporządzenia Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy warunkowa rejestracja leków może być przyznana tylko dla leków, które spełniają niezaspokojone potrzeby medyczne, co oznacza, że lek będzie stosowany u chorych, dla których nie są dostępne żadne inne terapie i dlatego też istotny jest jak najszybszy dostęp pacjentów do leczenia.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (PROFILE 1007 i PROFILE 1005) uczestniczyły również polskie ośrodki medyczne, dzięki czemu [redacted] mieli okazję zapoznać się z działaniem kryzotynibu. [redacted]

[redacted] Prof. Dziadziuszko w opublikowanym w 2015 artykule przeanalizował korzyści kliniczne uzyskane przez wszystkich chorych, którzy byli leczeni w Polsce (n=8). Mediana PFS w tej grupie chorych wyniosła 15,4 miesiąca. Jednocześnie podkreślił, że po 46 miesiącach (maksymalny czas obserwacji) nie osiągnięto mediany w zakresie całkowitego czasu przeżycia. W opinii profesora mimo retrospektywnego charakteru analizy oraz niewielkiej liczebności grupy, stanowiących ograniczenie dla wnioskowania na podstawie powyższych danych, uzyskane czasy przeżycia sugerują znaczące korzyści kliniczne oferowane dzięki zastosowanemu leczeniu w porównaniu ze standardową chemioterapią, [Dziadziuszko 2015]

### 3.3 Status rejestracyjny

#### Procedura rejestracyjna

Centralna, produkt został bezwarunkowo dopuszczony do obrotu (decyzja 11.11.2016).

<sup>\*</sup> Od 11.11.2016 zmiana pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z warunkowego na bezwarunkowe pięcioletnie - decyzja KE: EU/1/12/793 - EMEA/H/C/2489/II/44 [przyj. autora]

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 23.10.2012 – warunkowe dopuszczenie do obrotu;</li> <li>• 26.08.2013 – pierwsze przedłużenie pozwolenia;</li> <li>• 22.08.2014 – drugie przedłużenie pozwolenia;</li> <li>• 17.07.2015 – trzecie przedłużenie pozwolenia;</li> <li>• 29.07.2016 – czwarte przedłużenie pozwolenia</li> <li>• 11.11.2016 – zmiana pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z warunkowego na bezwarunkowe pięcioletnie - decyzja KE: EU/1/12/793 - EMEA/H/C/2489/II/44</li> </ul>     |
| Zarejestrowane wskazania         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [ALK-positive NSCLC, ang. <i>anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer</i>].</li> <li>• W leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</li> <li>• w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca</li> </ul> |
| Przeciwwskazania                 | Nadwrażliwość na kryzotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.   |
| Lek sieroty (TAK/NIE)            | Nie.   |

### 3.4 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

|                                     |                |
|-------------------------------------|----------------|
| Cena zbytu netto                    | [Redacted]     |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Program Lekowy |
| Poziom odpłatności                  | Bezpłatnie     |
| Grupa limitowa                      | Odrębna        |
| Proponowany instrument ryzyka       | [Redacted]     |

### 3.4.1 Opis proponowanego programu lekowego

W tabeli 15 zestawiono założenia proponowanego programu lekowego.

Tabela 15. Założenia programu lekowego.

| Nazwa programu   | Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)   |
|--|---|
| <b>Kryteria kwalifikacji</b><br><b>Pierwsza linia leczenia</b>           | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub nie drobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkrania gruczolakoraka lub raka nie drobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS);</li> <li>2) rozpoznanie wymienionego nowotworu w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia na podstawie badań obrazowych;</li> <li>3) potwierdzenie ALK-dodatniego nie drobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego nie drobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;</li> <li>5) wykluczenie przerzutów w mózgu z wyjątkiem chorych z przerzutami w mózgu, u których zast osowano odpowiednie leczenie miejscowe (leczenie chirurgiczne lub /i radioterapia) i uzyskany stan neurologiczny jest stabilny (w tym – nie ma konieczności stosowania kortykosteroidów);</li> <li>6) możliwość zmierzenia zmian nowotworowych;</li> <li>7) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>8) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>9) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</li> <li>10) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba granulocytów większa lub równa 1 500/mm<sup>3</sup>,</li> <li>b) liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm<sup>3</sup>;</li> </ol> </li> <li>11) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min;</li> </ol> </li> <li>12) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</li> </ol> </li> <li>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego)</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> |
| <b>Określenie czasu leczenia kryzotynibem w pierwszej linii leczenia</b> | Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.   |
| <b>Zasady terapii kryzotynibem w pierwszej linii leczenia</b>            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Stosowanie kryzotynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</li> <li>2) W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</li> </ol>   |

|   |  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>i. przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</li> <li>ii. w czasie leczenia – co 8 tygodni.</li> </ul> <p>3) Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. zmiany pierwotnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</li> <li>b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</li> </ul> </li> <li>ii. zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.</li> </ul> <p>4) Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>5) Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p>                        |
| <p><b>Kryteria zakończenia leczenia kryzotymibem w pierwszej linii leczenia</b></p> | <p>1) progresja choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub</li> <li>b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany - potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym z wyjątkiem nowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).</li> </ul> <p>U chorych z progresją w obrębie OUN dopuszcza się kontynuację leczenia kryzotymibem w skojarzeniu z radioterapią</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</li> <li>3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);</li> <li>4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);</li> <li>5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</li> <li>6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</li> <li>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li> <li>8) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.</li> </ul> |
| <p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Zalecana dawka dobowa kryzotymibu wynosi 500 mg (podanie 2 razy dziennie po 250 mg) i powinna być przyjmowana codziennie o tej samej porze dnia niezależnie od posiłków.</li> <li>2) W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku, gdy konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki można ją zindywidualizować do 250 mg raz na dobę, po uwzględnieniu indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki po wystąpieniu hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> </ul>   |
| <p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie nielagodnego zaawansowanego lub uogólnionego gruczolakoraka płuca;</li> <li>2) wykonanie zwalidowanego testu w kierunku ALK</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> |
| <b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b> | <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>7) EKG.</p> <p>Oznaczenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej i aktywności aminotransferazy asparaginianowej w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie.</p> <p>Pozostałe badania wykonywane są co 4 tygodnie.</p>  |
| <b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>   | <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są co 8 tygodni.</p>  |
| <b>Monitorowanie programu</b>                | <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>                                  |

## 4 Komparatory

Niniejszy rozdział prezentuje komparatory dla kryzotynibu uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.*

W chwili obecnej brak jest refundowanych technologii anty-*EML4-ALK*, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do chemioterapii i stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą pacjentów z NDRP z rearanżacją genu *ALK*.

Aktualne wytyczne w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium III/IV) zalecają stosowanie następujących schematów terapii, mogących stanowić potencjalne komparatory dla kryzotynibu:

- dwulekowe schematy chemioterapii oparte na związkach platyny:
  - o pemetreksed + pochodne platyny;
  - o gemcytabina + pochodne platyny;
  - o taksoidy (docetaksel, paklitaksel) + pochodne platyny;
  - o winorelbina + pochodne platyny;
- inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR:
  - o erlotynib;
  - o afatynib;
  - o gefitynib;
- dwulekowy schemat chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem.

W analizie zrezygnowano z porównania z inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynibem, afatynibem i gefitynibem), ze względu na fakt, iż substancje te refundowane są w leczeniu chorych z potwierdzoną mutacją EGFR. W oparciu o dane przedstawione w niniejszym dokumencie, należy przyjąć, że występowanie mutacji EGFR wyklucza obecność rearanżacji w genie *ALK*.

Uwzględniony w analizie nie zostanie również schemat lekowy z wykorzystaniem bewacyzumabu, ponieważ w chwili obecnej nie jest on refundowany w przedmiotowym wskazaniu.

W zaleceniach ESMO wydanych przed wprowadzeniem kryzotyribu (ESMO 2014) w populacji pacjentów z rearanżacją w genie ALK zalecano stosowanie dwulekowej chemioterapii opartej na platynie. W wytycznych tych wyróżniono skojarzenie pemetreksedu ze związkiem platyny sugerując, że jest to preferowany schemat terapii w tym wskazaniu. [ESMO 2014] Zwrócono również uwagę na jego wyższą skuteczność w porównaniu do terapii skojarzonej docetaksel + pochodne platyny. Ze względu na chęć porównywania się w analizie wyłączenie z najskuteczniejszymi technologiami uznano ten fakt za wystarczający do pominięcia schematu docetaksel + pochodne platyny w roli komparatora. Oprócz docetakselu, do taksanów I generacji zaliczany jest również paklitaksel. Mając na uwadze brak dowodów klinicznych świadczących o wyższej skuteczności schematu paklitaksel + pochodne platyny w porównaniu do schematu docetaksel + pochodne platyny, skojarzenie oparte na paklitakselu również pominięto w roli komparatora. [Schiller 2002] Jeśli chodzi o schemat gemcytabina + pochodne platyny, jest on preferowany w leczeniu płaskonabłonkowego raka płuca, natomiast w leczeniu NDRP o histologii gruczolakoraka cechuje się on istotnie statystycznie niższą skutecznością w porównaniu do schematu pemetreksed + pochodne platyny. [Scagliotti 2008] Biorąc pod uwagę, że rearanżacja genu ALK występuje wyłącznie u chorych z rozpoznaniem raka gruczolakowatego lub zawierającego komponent utkania gruczolakowatego, schemat gemcytabina + pochodne platyny również nie został uwzględniony w analizie. Zrezygnowano również z porównania ze schematem winorelbina + pochodne platyny, ponieważ charakteryzuje się on gorszym profilem toksyczności w porównaniu do preferowanego schematu pemetreksed + pochodne platyny zwłaszcza w zakresie gorączki neutropenicznej i hospitalizacji nią spowodowanych. [Faller 2011]

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że komparatorem dla kryzotyribu w zdefiniowanej populacji jest schemat dwulekowy **pemetreksed + pochodne platyny**. W Polsce w ramach obecnego programu lekowego dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34) [B.6] refundowany jest jedynie schemat dwulekowy: pemetreksed + cisplatyna. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w warunkach polskich, jedynie skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną stanowi technologię opcjonalną dla kryzotyribu.

## 4.2 Pemetreksed

|   |  |
|---|--|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)        | Pemetreksed  |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)              | leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego (L01BA04) |
| Preparaty zarejestrowane w Polsce [BIL]           | patrz tabela poniżej                                       |
| Preparaty refundowane w Polsce [Obwieszczenie MZ] | patrz tabela poniżej (podkreślone preparaty)               |



## Podmioty odpowiedzialne właściwie dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce

| Nazwa handlowa              | Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy            |
|-----------------------------|---|
| <u>Alimta</u>               | ELI LILLY NEDERLAND B.V.                              |
| <u>Pemetreksed Accord</u>   | ACCORD HEALTHCARE LIMITED                             |
| <u>Pemetreksed Adamed</u>   | ADAMED SP. Z O.O.                                     |
| <u>Pemetreksed Alvoegen</u> | ALVOGEN (P Co S.àr.l).                                |
| Pemetreksed Hospira         | HOSPIRA UK LIMITED                                    |
| Pemetreksed Lilly           | ELI LILLY NEDERLAND B.V.                              |
| Pemetreksed Medac           | MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH |
| <u>Pemetreksed Sandoz</u>   | SANDOZ GMBH   |

### Określenie sposobu i poziomu finansowania

Pemetreksed jest objęty refundacją w ramach programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) w grupie limitowej 1034.0, *Pemetreksed* z poziomem odpłatności „bezpłatny”. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania pemetreksedu. [Obwieszczenia MZ]

Tabela 16. Sposób i poziom finansowania pemetreksedu.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku   | Zawartość opakowania | Kod EAN       | Urzędowa cena zrytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania |
|-------------------|--|----------------------|---------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Pemetreksedum     | Alimta 100 mg, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg       | 1 fiolgo 100 mg      | 9909990090205 | 764,1               | 902,31              | 594,01                       |
| Pemetreksedum     | Alimta 500 mg, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg       | 1 fiolgo 500 mg      | 9909990090664 | 3922,12             | 4015,23             | 2920,05                      |
| Pemetreksedum     | Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg  | 1 fiolgo 10 ml       | 9909991253906 | 561,6               | 999,69              | 594,01                       |
| Pemetreksedum     | Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg  | 1 fiolgo 25 ml       | 9909991253915 | 2909                | 2949,4              | 2920,05                      |
| Pemetreksedum     | Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg | 1 fiolgo 90 ml       | 9909991253920 | 5616                | 9996,9              | 5940,1                       |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania | Kod EAN       | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania |
|-------------------|---|----------------------|---------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Pemetrexedum      | Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg  | 1 fiol.              | 9055565724613 | 417,15              | 439,01              | 439,01                       |
| Pemetrexedum      | Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg  | 1 fiol.              | 9055565724620 | 2095,75             | 2190,04             | 2190,04                      |
| Pemetrexedum      | Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg | 1 fiol.              | 9055565724736 | 4171,5              | 4390,09             | 4390,09                      |
| Pemetrexedum      | Pemetrexed Alvoqan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fioligo 10 ml      | 9909991258573 | 556,2               | 594,01              | 594,01                       |
| Pemetrexedum      | Pemetrexed Alvoqan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fioligo 25 ml      | 9909991258597 | 2791                | 2920,05             | 2920,05                      |
| Pemetrexedum      | Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg  | 1 fioligo 10 ml      | 9907626706079 | 556,2               | 594,01              | 594,01                       |
| Pemetrexedum      | Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg  | 1 fioligo 50 ml      | 9907626706096 | 2791                | 2920,05             | 2920,05                      |
| Pemetrexedum      | Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg | 1 fioligo 100 ml     | 9907626706093 | 5562                | 5940,1              | 5940,1                       |

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. [ChPL Alimta]

### Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Proszek o kolorze od białego do jasnożółtego.

### Wskazania do stosowania

Złośliwy miedzybłoniak opłucnej

- Alimta w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

- Alimta w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
- Alimta w monoterapii jest wskazana jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
- Alimta w monoterapii jest wskazana jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

### **Dawkowanie i sposób podawania**

#### Alimta w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka produktu Alimta to 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), podawane we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny to 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Przed i (lub) po podaniu cisplatyny pacjentom należy zapewnić stosowne leczenie przeciwwymiotne, a także odpowiednią ilość płynów.

#### Alimta w monoterapii

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu Alimta to 500 g/m<sup>2</sup> pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

#### Schemat premedykacji

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia reakcji skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania produktu leczniczego i następnego dnia, pacjentowi należy podać kortykosteroid. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę.

W celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci otrzymujący pemetreksed muszą również otrzymywać suplementację witaminową. Pacjentom należy codziennie podawać

doustnie kwas foliowy lub produkt wielowitaminowy zawierający kwas foliowy (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu, pacjent powinien przyjąć co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B12 (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B12 można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

### Mechanizm działania

Pemetreksed jest produktem leczniczym przeciwnowotworowym o wielokierunkowym działaniu. Pemetreksed to antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe, niezbędne dla podziału komórek, procesy metaboliczne wykorzystujące folany.

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

### 4.3 Cisplatyna

|   |  |
|---|--|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)        | Cisplatyna                                   |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)              | (L01XA01)                                    |
| Preparaty zarejestrowane w Polsce [BZ]            | patrz tabela poniżej                         |
| Preparaty refundowane w Polsce [Obwieszczenie MZ] | patrz tabela poniżej (podkreślone preparaty) |

**Podmioty odpowiedzialne właściwie dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce**

| Nazwa handlowa            | Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy |
|---------------------------|--|
| <u>Cisplatin – Ebewe</u>  | EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG                  |
| Cisplatin Caduceus        | CADUCEUS PHARMA LTD                        |
| Cisplatin Kabi            | FRESENDUS KABI ONCOLOGY PLC                |
| Cisplatin Strides         | STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LTD          |
| <u>Cisplatin Teva</u>     | TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O.    |
| <u>Cisplatinum Accord</u> | ACCORD HEALTHCARE LTD                      |

**Określenie sposobu i poziomu finansowania**

Cisplatyna objęta jest refundacją w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań z poziomem odpłatności „bezpłatny”. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatu. [Obwieszczenia MZ]

Tabela 17. Sposób i poziom finansowania cisplatyny.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania | Kod EAN       | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość bruto finansowania |
|-------------------|---|----------------------|---------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| Cisplatinum       | Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml     | 1 fiolgo 10 ml       | 5909990722600 | 9,64 zł             | 9,07 zł             | 9,07 zł                     |
| Cisplatinum       | Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml     | 1 fiolgo 50 ml       | 5909990722631 | 52,40 zł            | 54,02 zł            | 54,02 zł                    |
| Cisplatinum       | Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml     | 1 fiolgo 100 ml      | 5909990722648 | 64,90 zł            | 69,04 zł            | 69,04 zł                    |
| Cisplatinum       | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml    | 1 fiolgo 10 ml       | 5909990998481 | 9,03 zł             | 9,48 zł             | 9,48 zł                     |
| Cisplatinum       | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml    | 1 fiolgo 50 ml       | 5909990998904 | 42,12 zł            | 44,23 zł            | 44,23 zł                    |
| Cisplatinum       | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml    | 1 fioła 100 ml       | 5909990998935 | 75,60 zł            | 79,39 zł            | 79,39 zł                    |
| Cisplatinum       | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fioła 10 ml        | 5909990898745 | 6,48 zł             | 6,90 zł             | 6,90 zł                     |
| Cisplatinum       | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania                              | 1 fiolgo 25 ml       | 5909990898752 | 17,29 zł            | 19,14 zł            | 19,14 zł                    |

|             |   |                  |               |          |          |          |
|-------------|---|------------------|---------------|----------|----------|----------|
|             | roztworu do infuzji, 1 mg/ml  |                  |               |          |          |          |
| Cisplatinum | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 50 ml  | 5909990838769 | 34,56 zł | 36,29 zł | 36,29 zł |
| Cisplatinum | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 5909990894772 | 64,90 zł | 68,04 zł | 68,04 zł |

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. [ChPL Cisplatin Ebawa]

### Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

### Wskazania do stosowania

- Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra.
- Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.

### Dawkowanie i sposób podawania

W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana co 3 do 4 tygodni;
- dawka 20 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni.

Jeśli cisplatylna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatylny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 do 4 tygodni.

### Mechanizm działania

Cisplatylna [*cis-diaminodichloroplatyna (II)*] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatylna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.

Mimo że podstawowym działaniem cisplatylny zdaje się zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatylny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatylna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.

Cytotoksyczne działanie cisplatylny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozylny.

## 5 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. [Obwieszczenie MZ], kryzotynib jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*. Wskazanie refundacyjne dotyczy drugiej lub trzeciej linii leczenia ALK+ niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tabela 18. Warunki refundacji kryzotynibu

| Substancja czynna  | Crizotinibum                  | Crizotinibum                  |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Nazwa, postaci i dawka leku  | Xalkori, kaps. twarde, 200 mg | Xalkori, kaps. twarde, 250 mg |
| Zawartość opakowania   | 60 szt. (6 blist. po 10 szt)  | 60 szt. (6 blist. po 10 szt)  |
| Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN  | 5909991004484                 | 5909991004507                 |
| Termin wejścia w życie decyzji   | 2016-11-01                    | 2016-11-01                    |
| Okres obowiązywania decyzji  | 2 lata                        | 2 lata                        |
| Grupa limitowa   | 1151.0, Kryzotynib            | 1151.0, Kryzotynib            |
| Urzędowa cena zbytu [PLN]  | 26 018,19                     | 26 018,19                     |
| Cena hurtowa brutto [PLN]  | 27 319,10                     | 27 319,10                     |
| Wysokość limitu finansowania [PLN]   | 27 319,10                     | 27 319,10                     |
| Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji | B.6.                          | B.6.                          |
| Poziom odpłatności   | bezpłatny                     | bezpłatny                     |
| Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]   | 0                             | 0                             |

## 6 Schemat PICOS

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący schemat PICO - Tabela 19.

Tabela 19. Schemat PICOS.

| Kryterium              | Charakterystyka   |
|------------------------|---|
| Populacja (P)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> roku życia) z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego, lub raka niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS), w stadium zaawansowania III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stadium rozszewu (stopień zaawansowania klinicznego IV), nieleczeni wcześniej farmakologicznie.</li> </ul> |
| Rodzaj interwencji (I) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kryzotymib (preparat Xalkori).</li> </ul>  |
| Komparatory (C)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>pemtreksed + cisplatyna;</li> </ul>  |
| Efekty zdrowotne (O)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Skuteczność leczenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite;</li> <li>przeżycie bez progresji choroby;</li> <li>odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa).</li> </ul> </li> <li>Jakość życia.</li> <li>Bezpieczeństwo leczenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>działania niepożądane.</li> </ul> </li> </ul>  |
| Typ badań (S)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne</li> <li>dowody niższej wiarygodności dla analizy bezpieczeństwa</li> </ul>  |



## Spis tabel

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce.....                                      | 12 |
| Tabela 2. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych przypadków raka płuca w Polsce.....                             | 12 |
| Tabela 3. Odsetek chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca.....  | 13 |
| Tabela 4. Odsetek chorych w stadium zaawansowania III/IV wśród chorych na raka płuca.....   | 13 |
| Tabela 5. Odsetek chorych z rearanżacją ALK wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).....                                  | 13 |
| Tabela 6. Liczba nowych pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją w genie ALK.....   | 14 |
| Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana..... | 15 |
| Tabela 8. Klasyfikacja TNM w raku płuca.....  | 17 |
| Tabela 9. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją TNM.....  | 18 |
| Tabela 10. Skala sprawności Karnofsky’ego.....  | 18 |
| Tabela 11. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).....   | 19 |
| Tabela 12. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.....                    | 24 |
| Tabela 13. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dla leku Xalkori® (kryzotynib).....                   | 30 |
| Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania kryzotynibu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP z rearanżacją ALK.....     | 31 |
| Tabela 15. Założenia programu lekowego.....   | 36 |
| Tabela 16. Sposób i poziom finansowania pemetreksedu.....   | 41 |
| Tabela 17. Sposób i poziom finansowania cispłaty.....   | 45 |
| Tabela 18. Warunki refundacji kryzotynibu.....  | 47 |
| Tabela 19. Schemat PICO5.....   | 48 |

## Piśmiennictwo

| Identyfikator        | Przypis  |
|----------------------|--|
| AWA kryzotynib       | Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-13/2013                                      |
| AWA nintedanib       | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Analiza weryfikacyjna w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu produktu leczniczego Vargatef® (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Nr: AOTM-OT-4351-43/2015 |
| B.6                  | <a href="http://www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0017/24902/B.6.-nowy-od-09.2015.docx">www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0017/24902/B.6.-nowy-od-09.2015.docx</a>   |
| B.63.                | <a href="http://www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0006/24972/B.63.-nowy_od_11.2014.doc">www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0006/24972/B.63.-nowy_od_11.2014.doc</a>   |
| BIL                  | <a href="http://www.bilapteki.pl">www.bilapteki.pl</a>   |
| Boland 2009          | Boland JM, Erdogan S, Vasmatazis G, Yang P, Tillmans LS, Johnson MRE, et al. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. Hum Pathol. 2009;40:1152-8.                                 |
| CADTHa               | Rekomendacja CADTH (I linia leczenia). Dostęp on-line: <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_xalkori_1stln_nscic_fn_rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_xalkori_1stln_nscic_fn_rec.pdf</a>   |
| CADTHb               | Rekomendacja CADTH (II linia leczenia). Dostęp on-line: <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xalkoriresub-fn-rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xalkoriresub-fn-rec.pdf</a>  |
| Cheng 2010           | Cheng H, Xu X, Cost DB, Powell CA, Halmos B. Molecular testing in lung cancer: the time is now. Curr Oncol Rep. 2010;12:335-48.  |
| Chia 2014            | Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. Clin Epidemiol. 2014 Nov 20;6:423-32.  |
| ChPL Cisplatin Ebewe | ChPL preparatu Cisplatin Ebewe.<br><a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459</a>   |
| ChPL Camitotic       | ChPL preparatu Doceaxel Hospira.<br><a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25477">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25477</a>  |
| ChPL Alimta          | ChPL preparatu Alimta.<br><a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf</a>                                |
| ChPL Xalkori         | Xalkori® Charakterystyka Produktu Leczniczego.<br><a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/annx_124213_pl.pdf">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/annx_124213_pl.pdf</a>                                    |
| Dziadziuszko 2015    | Dziadziuszko R, Zyśk R. Rak płuca — korzyści kliniczne leczenia inhibitorami ALK w świetle ograniczeń ekonomicznych w Polsce. Onkol Prakt Klin Edu 2015;1(1):54-64.  |

|                  |   |
|------------------|---|
| EMA 2015         | <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002489/WC500139646.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002489/WC500139646.pdf</a>   |
| ESMO 2014        | Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicholson M, Paz-Ares L, Reck M, Smit EF, Syrigos K, Stahel R, Felip E, Peters S. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. <i>Annals of Oncology</i> 25: 1475-1484, 2014.   |
| ESMO 2016        | Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.  |
| Faller 2011      | Faller BA, Pandit TN. Safety and Efficacy of Vinorelbine in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Clin Med Insights Oncol.</i> 2011; 5: 131-144.  |
| Ferlay 2012      | Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 <a href="http://globocan.iarc.fr">http://globocan.iarc.fr</a>   |
| HAS              | Rekomendacja HAS (II linia leczenia). Dostęp on-line: <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>   |
| Horn 2009        | Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27:4232-5.  |
| Howlander 2011   | Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2011.  |
| Jassem 2014a     | Jassem J., Biernat W., Maciej Bryl M., Joanna Chorostowska-Wynimko J., Rafał Dziadziuszko R., Krawczyk P., Kordek R., Kowalski D. M., Krzakowski M., Olszewski W., Orłowski T., Ramlau R., Rzyman W. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82: 133-149 |
| Jassem 2014b     | Jassem J et al. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82: 133-149  |
| Klasyfikacja TNM | <a href="http://www.mp.pl/onkologia/klasyfikacja-tnm/show.html?id=54062">http://www.mp.pl/onkologia/klasyfikacja-tnm/show.html?id=54062</a>   |
| Koivunen 2008    | Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 2008 Jul 1;14(13):4275-83.  |
| Krawczyk 2014    | Krawczyk P, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Jassem J, Krzakowski M, Langfort R, Pucacz E, Wasąg B, Wojas-Krawczyk K.  |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
|                                       | Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82: 437-444.  |
| KRN                                   | Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://B5.12B.14.124/KRN/">http://B5.12B.14.124/KRN/</a>   |
| Krzakowski 2001                       | Krzakowski Maciej. <i>i</i> edrobnokomórkowy rak płuca – postępy w leczeniu. Dostęp on-line: <a href="http://www.czytelniamedyczna.pl/3249,niedrobnokomorkowy-rak-pluca-postepy-w-leczeniu.html">http://www.czytelniamedyczna.pl/3249,niedrobnokomorkowy-rak-pluca-postepy-w-leczeniu.html</a>  |
| Krzakowski 2013                       | Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Via medica, Gdańsk</i> 2013, 69-102  |
| Martelli 2009                         | Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D, et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. <i>Am J Pathol.</i> 2009 Feb;174(2):661-70. Epub 2009 Jan 15.  |
| Masters 2015                          | Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Oct 20;33(30):3488-515. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1342. Epub 2015 Aug 31.  |
| National Cancer Institute 2007        | The National Cancer Institute. What You Need to Know About Lung Cancer: Types of Lung Cancer. Dostęp on-line: <a href="http://www.cancer.gov/publications/patient-education/wyntk-lung.pdf">http://www.cancer.gov/publications/patient-education/wyntk-lung.pdf</a>   |
| NCI 2014                              | Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). Stage IV NSCLC Treatment Dostęp on-line: <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11</a>   |
| NCCN 2016                             | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer 4.2016. Dostęp on-line: <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf</a>   |
| NICE 2013                             | Rekomendacja NICE. Dostęp on-line: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta296">https://www.nice.org.uk/guidance/ta296</a>  |
| NICE 2011                             | <a href="http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treatment-for-non-small-cell-lung-cancer.xml&amp;content=view-node%3Anodes-first-line-chemotherapy-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer">http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treatment-for-non-small-cell-lung-cancer.xml&amp;content=view-node%3Anodes-first-line-chemotherapy-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer</a> |
| Technology appraisal guidance [TA406] | Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA406] Published date: 28 September 2016 Dostęp on-line: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta406">https://www.nice.org.uk/guidance/ta406</a>   |
| Obwieszczenie MZ                      | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. Dostęp on-line: <a href="http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/">http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/</a>   |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Ou 2011                       | Ou SH. Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. <i>Drug Des Devel Ther</i> 2011; 5: 471-85  |
| Paik 2011                     | Paik JH, Choe G, Kim H et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. <i>J Thorac Oncol</i> . 2011; 6: 466-72   |
| Pao 2011                      | Pao W, Iafrate AJ, Su Z. Genetically informed lung cancer medicine. <i>J Pathol</i> . 2011;223:230-40.  |
| PBAC                          | Rekomendacja PBAC (II linia leczenia). Dostęp on-line: <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/crizotinib-psd-11-2014.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/crizotinib-psd-11-2014.pdf</a>  |
| Płuzański 2012                | Płuzański A, Piórek A, Krzakowski M. Kryzotynib w leczeniu chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca. <i>Współczesna Onkol</i> 2012; 16(6): 485-490.  |
| projekt IASLC                 | <a href="https://www.iaslc.org/news/advanced-treatment-and-prognosis-data-available-tumor-node-and-metastasis-tnm-classification">https://www.iaslc.org/news/advanced-treatment-and-prognosis-data-available-tumor-node-and-metastasis-tnm-classification</a>   |
| PTOK 2013                     | Krzakowski M, J. Jassem. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20płuca%20i%20opłucnej.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20płuca%20i%20opłucnej.pdf</a>  |
| rekomendacja AOTM 2013        | Rekomendacja nr 114/2013 z dnia 9 września 2013 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego w ramach programu lekowego. Dostęp on-line: <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/REK/RP_114_2013_Xalkori.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/REK/RP_114_2013_Xalkori.pdf</a> |
| Rodig 2009                    | Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinographic features to characterize ALK-rearranged NSCLC lung adenocarcinoma in the Western population. <i>Clin Cancer Res</i> . 2009;15(16):5216-23.   |
| Rozporządzenie PE i Rady 2014 | Dostęp on-line: <a href="http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&amp;qid=1421232837997&amp;from=EN">http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&amp;qid=1421232837997&amp;from=EN</a>   |
| Rzyman 2008                   | Rzyman W. Rak płuca. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2008, tom 2, nr 6, 407-419.  |
| Sakairi 2010                  | Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, et al. EMLA-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. <i>Clin Cancer Res</i> . 2010;16:4938-45.  |
| Sandler 2006                  | Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2006; 355: 2542-50.   |
| Scagliotti 2008               | Scagliotti GV, Parikh P, von PJ et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2008; 26: 3543-51.  |

|                  |   |
|------------------|---|
| Schiller 2002    | Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2002; 346: 92-8.   |
| Shaw 2011        | Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 2011; 17: 2081-6.   |
| SIGN 2014        | <a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf">http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf</a>   |
| SMC 2016         | <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_FINAL_june_2016_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_FINAL_june_2016_for_website.pdf</a>   |
| SMC              | Rekomendacja SMC (II linia leczenia). Dostęp on-line: <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> |
| Solomon 2009     | Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2009; 4:1450-54.   |
| Solomon 2014     | Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2014; 371: 2167-77.  |
| Szczeklik 2015   | Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.  |
| Śliwczyński 2014 | Śliwczyński A, Rzeźnicki A, Czeleko T, Seroczyński P, Koierkiewicz A, Gryglewicz J, Kabatlik-Pytlik M, Pakulski M, Krzakowski M. Chorobowość oraz finansowanie terapii nowotworów w Polsce w latach 2002-2011 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia. <i>Journal of Oncology</i> 2014;64(2):109-118    |
| Takahashi 2010   | Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, Yoshizawa A, Menju T, Nakayama E, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2010;17:889-97.   |
| Takeuchi 2009    | Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinae identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 2009;15:3143-9.   |
| Weickhardt 2011  | Weickhardt AJ, Camidge DR. The therapeutic potential of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in lung cancer: rationale and clinical evidence. <i>Clin Invest.</i> 2011; 1:1119-26.   |
| Wong 2009        | Wong D, Leung E, So K, Tam I, Sihoe A, Cheng L-C, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. <i>Cancer.</i> 2009;115:1723-33.  |
| Yoshida 2011     | Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H. Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. <i>Lung Cancer.</i> 2011;72:309-15.   |
| Zhang 2010       | Zhang X, Zhang S, Yang X, Yang J, Zhou Q, Yin L, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. <i>Molec Cancer.</i> 2010;9:188.   |
| Zhang 2012       | Zhang X, Blanckmeister C, Cheng Y, Wu D, Yang J, Tian H et al. Retrospective study of clinicopathologic factors associated with ALK rearrangement and survival outcome in Chinese patients with non-small cell lung cancer. Abstract presented at the European Society of                                 |

Medical Oncology (ESMO) conference, Vienna, Austria. September 28-October 2, 2012.