



IGNORANTIA NOCET

Zykadia[®] (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Novartis Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 28.09.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 28.09.2018 r. Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.194.2018.ET.10.

Odstąpiono od aktualizacji wyszukiwania przedstawianych w ramach Analizy problemu decyzyjnego wytycznych i rekomendacji finansowych, gdyż dokumenty opisane w niniejszym

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; ⊗ Określenie kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis komparatorów.

raporcie pozostają aktualne na dzień złożenia wniosku.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	14
3. Problem zdrowotny	15
3.1. Wybór populacji docelowej.....	15
3.2. Definicja i klasyfikacja	15
3.3. Etiologia i patogenezę	16
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie	17
3.4.1. Diagnostyka rearanżacji genu <i>ALK</i>	18
3.4.2. Zaawansowanie kliniczne.....	19
3.4.3. Stan sprawności.....	21
3.4.4. Monitorowanie przebiegu choroby.....	22
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	23
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	24
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	27
3.7.1. Wytyczne kliniczne	28
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	40
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	41
4. Interwencja – Certynib	42

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania certynibu.....	45
5. Komparatory	45
5.1. Charakterystyka komparatorów.....	48
6. Efekty zdrowotne.....	54
7. Rodzaj i jakość dowodów	55
8. Kierunki analiz	56
8.1. Analiza kliniczna.....	56
8.2. Analiza ekonomiczna	61
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	62
9. Załączniki	64
9.1. Badanie ASCEND-8.....	64
9.1.1. Charakterystyka badania ASCEND-8.....	64
9.1.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER 450 mg vs CER 750 mg na podstawie badania ASCEND-8.....	66
9.2. Projekt Programu lekowego	71
9.2.1. Wersja aktualna na dzień złożenia wniosku	71
9.2.2. Wersja uzgodniona z MZ.....	75
9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	80
10. Spis tabel	81
11. Bibliografia.....	82

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
ALK+	ALK-dodatni
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
b/d	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – kanadyjska agencja rządu prowincji Ontario odpowiedzialna za rozwijanie opieki nad chorymi na raka
CER	certynib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIS	cisplatyna
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DOC	docetaksel
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EML4-ALK	ang. <i>echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase</i> – gen fuzyjny kodujący chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
Gy	ang. <i>Gray</i> – grej, jednostka dawki pochłoniętej w Międzynarodowym Układzie Jednostek Miar
HGFR	ang. <i>Hepatocyte Growth Factor Receptor</i> – receptor czynnika wzrostu hepatocytów
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności

Skrót	Rozwinięcie
KRAS	ang. <i>v-Ki-ras2</i> , <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KRYZ	kryzotynib
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
pc.	powierzchnia ciała
PD-L1	ang. <i>programmed death-ligand 1</i> – ligand programowanej śmierci komórki 1
PEM	pemetreksed
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa emisyjna tomografia
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
ROS1	ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1
RTK	ang. <i>receptor tyrosine kinase</i> – receptor kinazy tyrozynowej
SEOM	ang. <i>Servicio de Oncología Médica</i> – hiszpańskie stowarzyszenie onkologii klinicznej
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej
TNM	ang. <i>Tumor, Nodus, Metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu obejmująca ocenę guza, węzłów chłonnych i przerzutów
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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 (dalej nazywanym Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Zykadia® (CER, certynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego (ALK+, ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w pierwszej linii leczenia jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
 - ⊗ proponowane komparatory (C);
 - ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
-

-
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).
-

WYNIKI

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 85% przypadków wszystkich typów raka płuca. Rak ten może rozwinąć się pod wpływem czynników wewnętrznych – genetycznych (onkogenów) i/lub czynników zewnętrznych – długoterminowe narażenie na wdychane karcynogeny (czynniki rakotwórcze). W przypadku ALK+ NDRP onkogenem wpływającym na rozwój choroby jest gen fuzyjny *EML4-ALK* (ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase* – gen fuzyjny kodujący chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej). Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 69 lat, przy czym istnieje tendencja do zachorowań u młodszych chorych w przypadku ALK+ NDRP (mediana wieku wynosi 52 lata), a zatem osób wciąż aktywnych zawodowo.

Do najczęstszych objawów związanych ze wzrostem guza pierwotnego zalicza się kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie czy nawracające zapalenie płuc. Nowotwór płuca jest chorobą bardzo obciążającą fizycznie i psychicznie. Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Uśredniony czas przeżycia chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami wynosi zaledwie 8 miesięcy.

Aktualne postępowanie medyczne

W populacji chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP w pierwszej linii leczenia wg zagranicznych wytycznych najczęściej rekomenduje się stosowanie kryzytonibu. Zalecane są także inne terapie celowane takie jak alektynib i certynib. Polskie wytyczne nie określają jednak sposobu postępowania w tej populacji chorych, można się jednak spodziewać, że w przyszłości wytyczne polskie także będą obejmowały te terapie. Żadna z wymienionych terapii ukierunkowanych molekularnie nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce.

Aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych na NDRP w Polsce opiera się obecnie na stosowaniu terapii finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10¹ C 34).

W pierwszej linii leczenia w tym programie finansowane są:

¹ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

- ⊗ gefitynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*²);
- ⊗ erlotynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- ⊗ pembrolizumab (u chorych z ekspresją PDL1³ ≥ 50% i z wykluczeniem mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*);

Z kolei w kolejnej linii leczenia chorzy mają dostęp do leczenia za pomocą poniższych terapii:

- ⊗ gefitynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- ⊗ erlotynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- ⊗ ozymertynib (u chorych z mutacją T790M w genie *EGFR*);
- ⊗ kryzotynib (u chorych z mutacją w genie *ALK*);
- ⊗ niwolumab (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 w raku płaskonabłonkowym i z wykluczeniem mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*).

Finansowany ze środków publicznych jest także afatynib u chorych z mutacją w genie *EGFR* i nintedanib u chorych na NDRP w II linii leczenia w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34).

W leczeniu chorych na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w ramach katalogu chemioterapii finansowane są następujące substancje czynne:

- ⊗ pemetreksed – u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii);
- ⊗ karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksad, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa dla produktu leczniczego Zykadia[®] została określona na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego* (ChPL Zykadia[®]). Stanowią ją dorośli chorzy na ALK+

² ang. *epidermal growth factor receptor* – receptor naskórkowego czynnika wzrostu

³ ang. *programmed death-ligand 1* – ligand programowanej śmierci komórki 1

zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w pierwszej linii leczenia. Szacuje się, że w Polsce liczba chorych kwalifikujących się do leczenia I linii kryzotynibem (stosowanym u chorych z mutacją w genie *ALK*) może wynosić około 250 chorych. Należy przyjąć, że liczba chorych, którzy będą kwalifikować się do terapii certynibem może być porównywalna.

Interwencja

Certynib to doustny, wysoce selektywny i silny inhibitor ALK. Hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Lek został warunkowo dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków w maju 2015 roku, a pozwolenie przedłużono ostatnio w marcu 2017 roku. Obecnie lek posiada pełne dopuszczenie do obrotu.

Zgodnie z zapisami przedstawionymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Zykadia®* (wersja aktualna na dzień złożenia wniosku), certynib powinien być podawany w dawce 750 mg, doustnie raz na dobę. W aktualizacji *ChPL Zykadia®* opublikowanej w 2018 roku, wprowadzono zmiany odnośnie dawkowania certynibu. Wskazano, iż zalecana maksymalna dawka produktu leczniczego Zykadia® wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. W zaktualizowanej wersji ChPL zamieszczono również informację, iż w przypadku osób z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia® z pożywieniem, lek Zykadia® może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia (750 mg).

Jak wskazano w aktualizacji *ChPL Zykadia®* skuteczność produktu leczniczego Zykadia® podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu mającym na celu ustalenie optymalnej dawki leku (*ASCEND-8*). Dane dotyczące wyników badania *ASCEND-8* wskazują na brak różnic dla obu sposobów dawkowania CER w zakresie skuteczności, ogólnego profilu bezpieczeństwa i ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Komparatory

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) w ramach analizy klinicznej należy wykonać

porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Obecnie chorzy na raka płuca w Polsce mogą otrzymać leki aktualnie finansowane w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), leki finansowane w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34) lub leki finansowane w ramach katalogu chemioterapii. Wśród leków finansowanych w ramach programów lekowych w pierwszej linii leczenia NDRP brak jest substancji stosowanych u chorych na ALK+ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (leki finansowane w ramach programów lekowych nie będą zatem stanowiły komparatora dla certynibu w rozpatrywanej populacji docelowej).

W leczeniu raka płuca wytyczne kliniczne zalecają podanie terapii skojarzonej opartej na platynach (cisplatyna/karboplatyna) z etopozydem, winorelbiną, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem. Opcje te są obecnie finansowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii. Mogą one zatem stanowić komparator dla certynibu w rozpatrywanej populacji docelowej.

We wnioskowanej populacji chorych leczeniom zalecanym jest także terapia celowana – kryzotynib i alektynib. Leki te nie są obecnie finansowane w Polsce w opisywanej populacji chorych, jest jednak prawdopodobne, że w przyszłości będą w Polsce objęte finansowaniem ze środków publicznych, zwłaszcza w świetle najnowszych wytycznych klinicznych.

W związku z powyższymi potencjalnymi komparatorami dla certynibu w zdefiniowanej populacji docelowej w pierwszej linii leczenia są:

- ⊕ **cisplatyna/karboplatyna⁴ w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed** (stanowiące aktualną praktykę kliniczną i refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii) – główny komparator;
- ⊕ **alektynib i kryzotynib** (technologie zalecane w I linii w leczeniu chorych z mutacją w genie *ALK*, ale obecnie nierefundowane w Polsce) – komparator dodatkowy.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego chorych, odpowiedzi na leczenie, jakości życia związanej z chorobą oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) oraz na ogólną ocenę leczenia certynibem i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji dotyczących leczenia.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Celem wyszukiwania będą także przeglądy systematyczne dla certynibu. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób,

⁴ Według wytycznych *PUO 2013* zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny

aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Wnioski

W ramach analizy przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa certynibu względem wybranych komparatorów.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla certynibu w pierwszej linii leczenia istnieje badanie randomizowane *ASCEND-4*, w którym grupa chorych otrzymujących CER została porównana z grupą chorych otrzymujących chemioterapię skojarzoną opartą na platynie: cisplatyna (lub karboplatyna) + pemetreksed. Badanie to będzie stanowiło podstawę analizy klinicznej.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK+ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w pierwszej linii leczenia.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK+ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w pierwszej linii leczenia. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Zykadia® (certynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego (ALK+, ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w pierwszej linii leczenia, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
 - ⊕ proponowane komparatory (C);
-

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla certynibu (CER), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) Zykadia[®] [16], stanowią wcześniej nieleczeni dorośli chorzy na ALK-dodatniego⁵, zaawansowanego⁶ niedrobnokomórkowego raka płuca.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Ze względu na morfologię, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia, można wyróżnić 2 główne typy nowotworów płuca:

- ⊗ **typ niedrobnokomórkowy** (85% przypadków raka płuca), będący przedmiotem niniejszej analizy, do którego zalicza się:
 - ⊗ rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*) – około 40% przypadków;
 - ⊗ gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*) – około 30% przypadków;
 - ⊗ rak wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*) – około 10% przypadków;
 - ⊗ inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca, bliżej nieokreślony;
- ⊗ typ drobnokomórkowy (15% przypadków raka płuca) [24, 40, 53].

Mutacja ALK polega na rearanżacji w genie fuzyjnym *EML4-ALK* (ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase* – gen fuzyjny kodujący chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej [36]). Receptorowa kinaza tyrozynowa zaangażowana jest w progresję różnych typów

⁵ w literaturze określany również jako rearanżacja genu ALK

⁶ miejscowo zaawansowany (IIIB) lub przerzutowy (IV)

nowotworów. Rozpoznano ją nie tylko w niedrobnokomórkowym raku płuca, ale również w chłoniakach nieziarnicznych, miofibroblastycznych guzach zapalnych czy raku przełyku [37].

3.3. Etiologia i patogeneza

Niedrobnokomórkowy rak płuca może rozwinąć się pod wpływem czynników wewnętrznych – genetycznych (onkogenów) i/lub czynników zewnętrznych – długoterminowe narażenie na wdychane karcynogeny (czynniki rakotwórcze) [39].

Głównym zewnętrznym czynnikiem ryzyka zachorowania na niedrobnokomórkowego raka płuca jest palenie tytoniu – narażenie na substancje zawarte w dymie tytoniowym. Wskazuje się, iż czynne palenie może być przyczyną nawet 90% zachorowań. Natomiast bierne palenie jest przyczyną 1/3 zachorowań u osób niepalących, mieszkających z osobą palącą oraz 1/4 zachorowań u pozostałych osób niepalących. Kolejnymi czynnikami ryzyka, ale o mniejszym znaczeniu, są predyspozycje genetyczne oraz narażenie na ekspozycję na azbest, radon czy metale ciężkie [24].

Należy jednak zauważyć, iż niedrobnokomórkowego raka płuca ALK+ obserwuje się zwykle wśród osób niepalących lub z krótką historią palenia, stąd w przypadku tej grupy chorych palenie tytoniu może mieć mniejsze znaczenie w jego etiologii [41].

W przypadku ALK+ NDRP onkogenem wpływającym na rozwój choroby jest **gen fuzyjny EML4-ALK** [36]. Główne rearanżacje w genie *ALK* są następstwem fuzji *ALK* z *EML4*, która powstaje w wyniku wewnątrzchromosomalnej inwersji krótkiego ramienia chromosomu 2. i prowadzi do połączenia eksonów 1-13 genu *EML4* z eksonami 20-29 genu *ALK*. Otrzymane w rezultacie chimeryczne białko EML4-ALK zawiera N-końcową domenę EML4 i fragment C-końcowy wewnątrzkomórkowej domeny kinazy tyrozynowej ALK. Inne warianty omawianego genu fuzyjnego zawierają zapis tej samej części cytoplazmatycznej ALK, ale posiadają inne punkty odcięcia EML4 [36].

Fuzja *EML4-ALK* prowadzi do dimeryzacji domeny kinazy ALK, co następnie skutkuje krzyżową fosforylacją cząsteczek ALK i samoaktywacji. Zjawiska te powodują stałą aktywację szlaku przekąźnictwa wewnątrzkomórkowego, pobudzenie proliferacji i zahamowanie apoptozy [36].

Wystąpienie rearanżacji genu *ALK* wyklucza się z mutacjami w genach *KRAS* (ang. *v-Ki-ras2*, *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* – gen, który po mutacji w komórkach

rakowych stymuluje wzrost guza) i *EGFR* (ang. *epidermal growth factor receptor* – receptor naskórkowego czynnika wzrostu) [36].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie

W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe składa się z wywiadu oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów, a także narażenia zawodowego. Natomiast w badaniu przedmiotowym należy szczególnie uwzględnić:

- ⊗ objawy związane ze zwężeniem lub obturacją oskrzela;
- ⊗ powiększenie węzłów chłonnych (szczególnie nadobojczykowych);
- ⊗ objawy obecności płynu w jamie opłucnej;
- ⊗ objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego;
- ⊗ objawy zespołu żyły głównej górnej;
- ⊗ powiększenie wątroby;
- ⊗ bolesność uciskową w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- ⊗ objawy paranowotworowe;
- ⊗ objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- ⊗ ocenę masy ciała [53].

W procesie diagnostycznym należy wykonać również badania obrazowe – badanie rentgenograficzne oraz badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z użyciem cieniującego środka podanego dożylnie, które powinno dodatkowo obejmować jamę brzuszną do poziomu nadnerczy. Pomocne może być również badanie metodą pozytonowej emisyjnej tomografii (PET, ang. *positron emission tomography*) w połączeniu z tomografią komputerową, które ułatwia ocenę zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz wskazuje na potrzebę wykonania innych badań lub obserwacji [53].

Ponadto w ramach wstępnej diagnostyki wykonuje się następujące badania laboratoryjne:

- ⊗ morfologia krwi z rozmazem;
- ⊗ ocena układu krzepnięcia;
- ⊗ stężenie w surowicy kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny, transaminaz, fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej i glukozy;
- ⊗ badanie ogólne moczu [53].

Rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca powinno być potwierdzone badaniem histologicznym [35]. Uzyskanie materiału tkankowego pozwala określić typ i podtyp nowotworu oraz pozwala wykonać odpowiednie badania molekularne [53].

Ponadto u chorych na NDRP w celu ustalenia możliwości leczenia oraz rokowania ustala się zaawansowanie kliniczne choroby nowotworowej wg klasyfikacji TNM (ang. *Tumor, Nodus, Metastases* – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu obejmująca ocenę guza, węzłów chłonnych i przerzutów) oraz stan sprawności (ang. *performance status*) w skalach: Karnofsky'ego i ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych), nazywana także skalą WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) lub skalą Zubroda [40, 24, 45].

3.4.1. Diagnostyka rearanzacji genu *ALK*

Zgodnie z zaleceniami metodycznymi Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych oraz ASCO (ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z 2014 roku, dotyczącymi oceny mutacji genu *EGFR* oraz rearanzacji genu *ALK* w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie, obecność rearanzacji genu *ALK* w materiale tkankowym potwierdza się za pomocą techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *fluorescence in situ hybridization*) przy wykorzystaniu sond dwukolorowych typu „break-apart” [3, 27].

Technika FISH umożliwia m.in. określenie liczby kopii genu, wykrycie mikrodelecji czy badanie struktury i organizacji chromosomów [42].

Ekspresja genu *ALK* może być wykrywana również z wykorzystaniem metody immunohistochemicznej lub reakcji łańcuchowej polimerazy [19].

Badania molekularne wykonuje się rutynowo u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w celu właściwej kwalifikacji chorych do terapii ukierunkowanych molekularnie [27].

Wskazuje się, iż gen fuzyjny *EML4-ALK* występuje u 3-5% chorych na NDRP [36].

3.4.2. Zaawansowanie kliniczne

Na podstawie klasyfikacji TNM [35], niedrobnokomórkowy rak płuca oceniany jest w 9-stopniowej skali: rak ukryty, stopień 0, I (A, B), II (A, B), III (A, B) oraz IV. System klasyfikacji TNM opisujący anatomiczną rozległość choroby opiera się na ocenie trzech cech:

- ⊗ cechy T – oceniającej zasięg guza pierwotnego, uwzględniający jego wielkość i stosunek do otaczających struktur;
- ⊗ cechy N – oceniającej zajęcie regionalnych węzłów chłonnych oraz jego rozległość;
- ⊗ cechy M – oceniającej obecność przerzutów odległych.

Klasyfikację TNM z 2010 roku oraz stopnie zaawansowania raka płuca zaprezentowano w tabelach poniżej [24].

Tabela 1.
Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą być zlokalizowane przerzuty odległe (M) w raku płuca

Cecha	Charakterystyka	
T	TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym.
	T0	Brak cech guza pierwotnego.
	Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>).
	T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym bez naciekania oskrzeli głównych.
	T1a	Guz, którego największy wymiar nie przekracza 2 cm.
	T1b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach powyżej 2 do 3 cm.
	T2	Guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 7 cm lub o jednej z następujących cech: - naciekanie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od rozwidlenia tchawicy; - naciekanie opłucnej trzewnej; - towarzysząca niedodma lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, lecz niezajmujące całego płuca.
	T2a	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach od 3 do 5 cm.
	T2b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach powyżej 5 do 7 cm.
	T3	Guz o największym wymiarze > 7 cm lub o jednej z następujących cech: - bezpośrednio naciekanie opłucnej ściennej, ściany klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), przepony, nerwu przepony, opłucnej śródpiersiowej lub osierdza; - guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości < 2 cm od ostrogi głównej, ale jej nienaciekający; - guz z towarzyszącą niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem całego płuca; - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca.

Cecha		Charakterystyka
N	T4	Guz każdej wielkości o jednej z następujących cech: - naciekanie śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu krtaniowego wstecznego, przełyku, trzonu kręgu lub rozwidlenia tchawicy; - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca.
	NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych.
	N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
	N1	Przerzuty do węzłów chłonnych przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie.
	N2	Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub do węzłów chłonnych pod ostrogą główną.
M	N3	Przerzuty do przeciwległych węzłów wnękowych lub śródpiersiowych. Przerzuty do węzłów nadobojczykowych.
	MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych.
	M0	Brak przerzutów odległych.
	M1	Obecność przerzutów odległych.
	M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia.
M1b	Przerzuty w odległych narządach.	

Tabela 2.
Stopnie zaawansowania raka płuca

Stopień	Charakterystyka		
Rak ukryty	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, 1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIA	T1a, 1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, 1b, T2a, 2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	każde T	N3	M0
IV	każde T	każde N	M1a, 1b

Zaawansowanie choroby w stopniu **IIIB** (T4, N2, M0) może charakteryzować się naciekaniami śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu krtaniowego wstecznego, przełyku, trzonu kręgu lub ostrogi głównej bądź też obecnością oddzielnego guza (guzków) w innym

płacie tego samego płuca co guz pierwotny. Ponadto występują przerzuty w węzłach chłonnych (węzły chłonne) śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych (węzły chłonne) podostrogowych. Nie występują jednak przerzuty odległe [35].

W stopniu IIIB (każde T, N3, M0) zaawansowanie kliniczne choroby może charakteryzować się także obecnością guza pierwotnego definiowanego dowolnie od TX do T4, wówczas przerzuty w węzłach chłonnych (węzły chłonne) śródpiersia lub wnęki występują po stronie przeciwnej do guza pierwotnego, w węzle chłonnym pod mięśniem pochyłym lub nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej [35].

Rakiem rozsianym nazywamy nowotwór **w stopniu IV** (każde T, każde N, M1), gdzie guz pierwotny oraz regionalne węzły chłonne mogą być zdefiniowane dowolnie (TX-T4 oraz NX-N3) przy obecnym przerzucie odległym [35].

3.4.3. Stan sprawności

Stan sprawności chorych na nowotwór oceniany jest za pomocą skal: Karnofsky'ego oraz ECOG. Na podstawie wyników w omawianych skalach oceniana jest możliwość zastosowania chemioterapii czy konieczność dostosowania dawek [40, 45].

Skalę Karnofsky'ego przedstawia się w procentach, gdzie 0% oznacza zgon, natomiast 100% to brak jakichkolwiek objawów choroby. Skalę przedstawiono w tabeli poniżej [45].

Tabela 3.
Skala sprawności Karnofsky'ego

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

Stopień sprawności [%]	Definicja
10	Agonia, szybko postępująca choroba, nasilenie procesów prowadzących do zgonu.
0	Zgon.

Stan sprawności chorych oceniany jest także w 6-stopniowej skali ECOG, którą przedstawiono w tabeli poniżej [40].

Tabela 4.
Skala sprawności ECOG

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

3.4.4. Monitorowanie przebiegu choroby

Skuteczność leczenia chorych przy wykorzystaniu cisplatyny i pemetreksedu (CIS+PEM) lub kryzotyribu (KRYZ) – terapie finansowane w ramach programu lekowego leczenia NDRP (kryzotyrib tylko w II linii leczenia), oceniana jest przez wykonywanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasycznego badania rentgenowskiego klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny. Wykonywane jest także badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia, rezonans magnetyczny, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. Bezpieczeństwo leczenia kontrolowane jest poprzez wykonywanie morfologii krwi z rozmazem i oznaczanie stężenia kreatyniny przed każdym podaniem leku. Kontrolowane są także: stężenie bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT, ang. *alanine aminotransferase*), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, ang. *aspartate aminotransferase*) oraz fosfatazy zasadowej. Wykonywane jest również badanie EKG (elektrokardiografia) [33].

Przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie trwania leczenia produktem leczniczym Zykadia® należy wykonywać badania laboratoryjne wątroby, w tym oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej. Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, wydłużenia odstępu QT i tachykardii, bradykardii, biegunki, nudności i wymiotów, hiperglikemii, a także wzrostu aktywności lipazy i amylazy [16].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Wczesna faza NDRP ma zazwyczaj przebieg bezobjawowy. Natomiast do najczęstszych objawów związanych ze wzrostem guza pierwotnego zalicza się:

- ⊗ kaszel (ponad 50% chorych);
- ⊗ duszność (30-40%);
- ⊗ ból w klatce piersiowej (25-35%);
- ⊗ krwioplucie (15-30%);
- ⊗ nawracające zapalenie płuc będące pierwszym objawem u 15-20% chorych [24].

W przypadku pojawienia się przerzutów odległych mogą pojawić się objawy takie jak: bóle kości, bóle głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, bóle w nadbrzuchu, utrata masy ciała oraz nudności [24].

Do objawów przedmiotowych w zaawansowanym NDRP należą powiększenie regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, neuropatie obwodowe czy uciskowa bolesność kości [24]. Ponadto niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją genu *ALK* ma charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Do szczególnych cech tego nowotworu należą:

- ⊗ młodszy wiek chorego w chwili zachorowania (mediana wieku wynosi 52 lata);
- ⊗ brak palenia tytoniu lub krótka historia palenia (<10 paczkolet);
- ⊗ charakterystyczny obraz histopatologiczny – gruczolakorak z obecnością komórek sygnetycznych lub o strukturze groniastej [41].

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Wskazuje się, iż odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi około 10%, a w przypadku raka nieoperacyjnego 3%. W IV stopniu zaawansowania mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku. Przyczyną złego rokowania chorych na NDRP jest fakt, iż choroba nierzadko rozpoznawana jest

dopiero w III lub IV stopniu zaawansowania, co uniemożliwia podjęcie radykalnego leczenia [30, 40, 24].

Do najważniejszych czynników rokowniczych NDRP należą: pierwotny stopień zaawansowania choroby oraz stan sprawności i ubytek masy ciała. Czynniki takie jak wiek, płeć chorego oraz typ histologiczny nowotworu mają mniejsze znaczenie. Ponadto w przypadku zaawansowanego NDRP lepsze rokowanie mają chorzy, u których wykazano mutację w genie *EGFR* [24].

W odniesieniu do obecności mutacji w genie *ALK* istnieją różne opinie dotyczące rokowania, przy czym większość z nich wskazuje, że jest to niekorzystny czynnik rokowniczy. Wykazano, że chorzy na ALK+ NDRP nieleczeni wcześniej kryzotynibem, w porównaniu z chorymi bez obecności mutacji w genie *ALK* oraz z obecnością genu *EGFR* typu dzikiego osiągają zbliżoną medianę przeżycia całkowitego (odpowiednio 20 miesięcy i 15 miesięcy). W przypadku braku leczenia kryzotynibem lub innym inhibitorem *ALK*, rearanżacja w genie *ALK* jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [17].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Nowotwór płuca jest chorobą bardzo obciążającą fizycznie i psychicznie. Wynika to zarówno z charakterystyki klinicznej tego nowotworu, jak i uwarunkowań osobowościowo-społecznych osób chorych. Zazwyczaj jest rozpoznawany późno, w zaawansowanym stadium, a rokowanie jest wtedy bardzo złe. Ma szybki i wieloobjawowy przebieg. Niektóre związane z chorobą objawy, takie jak duszność, krwioplucie czy zaburzenia psychiczne są szczególnie dotkliwe. U osób niepalących i biernie narażonych na dym papierosowy, a także u byłych palaczy (którzy rzucili palenie wiele lat przed rozpoznaniem choroby) dominuje uczucie krzywdy i żalu, a choroba jest traktowana jako niesprawiedliwość. Bardzo często chorobie towarzyszą zaburzenia depresyjne. Mogą one wynikać z wielu przyczyn – przewlekłego bólu, również po zabiegach na klatce piersiowej, przebiegu leczenia chemioterapią i radioterapią, ale także przebiegu tzw. zespołu odstawiennego u osób, które po rozpoznaniu zaprzestały palenia papierosów. Powodem zaburzeń nastroju u chorych na raka płuca mogą być też stosowane w terapii leki (m.in. chemioterapeutyki) oraz przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym czy częste w tym typie nowotworu zespoły paraneoplastyczne. Leczenie nieoperacyjne,

tj. chemioterapia czy radioterapia, często w odczuciu chorych nie jest tak skuteczne jak operacja, a jego wybór świadczy o rozległości choroby. Chorzy koncentrują się na

odczuwanych działaniach niepożądanych leczenia systemowego, zwłaszcza jeżeli trwa ono długo i nie dostrzegają jego efektów. W takich momentach narastają w chorym lęk, depresja i często agresja, która może się stać źródłem konfliktów chorego z najbliższymi i personelem medycznym. Funkcjonowanie chorego ulega znaczącej zmianie od momentu ustalenia rozpoznania. Jest to związane z objawami samej choroby, ale także z takimi kwestiami organizacyjnymi, jak niemożność kontynuacji pracy zawodowej, konieczność hospitalizacji (często wielotygodniowej) czy ograniczenie kontaktów z rodziną [34].

W Polsce nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C-34 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) jest najczęściej występującym nowotworem i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet. Szacuje się, że w ciągu roku nowotwór ten rozpoznawany jest u około 22 tys. osób. Standaryzowane współczynniki zachorowalności (inaczej zapadalności) u mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 47,0 i 18,7 na 100 000 osób. W tym samym czasie odnotowuje się podobną liczbę zgonów spowodowanych rakiem oskrzela i płuca [4].

Kobiety chorują około 3 razy rzadziej niż mężczyźni, przy czym odsetek zachorowań wśród kobiet stale wzrasta. Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta wraz z wiekiem, a największą zachorowalność obserwuje się u osób w wieku 55-80 lat (przy czym około połowa zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65. roku życia), a mediana wieku

w momencie rozpoznania wynosi 69 lat [24, 40], przy czym istnieje tendencja do zachorowań u młodszych chorych w przypadku ALK+ NDRP (mediana wieku wynosi 52 lata) [41], a zatem osób wciąż aktywnych zawodowo.

Objawy choroby (np. duszność, krwiotłucie, nawracające zapalenie płuc), ze względu na stopniowe obniżanie sprawności fizycznej chorego i trudności związane z ich kontrolą znacznie obniżają jakość życia i wpływają na czas przeżycia chorych. Znaczne obciążenie działaniami niepożądanymi wywołanymi przez leczenie również wpływa niekorzystnie na jakość życia chorych. Ponadto świadomość przewlekłej choroby nowotworowej przyczynia się do rozwoju depresji. Objawy związane z chorobą oraz częsta konieczność intensywnego leczenia, ogranicza aktywność społeczną oraz zawodową chorych.

Na podstawie danych epidemiologicznych dostępnych na stronie Centrum Onkologii [4] dotyczących zachorowalności i umieralności wśród chorych dorosłych (od 20 r.ż.⁷) na nowotwory oskrzela i płuca, obliczono liczbę nowych zachorowań, a także liczbę zgonów z podziałem na chorych na NDRP, następnie chorych na NDRP w III i IV stopniu zaawansowania choroby wg klasyfikacji TNM, a także chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK*. Uzyskane wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 5).

Liczbę nowych zachorowań oraz zgonów z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca obliczono, uwzględniając fakt, że stanowią one 85% wszystkich nowotworów złośliwych oskrzela i płuca [24, 26, 40]. Z kolei liczbę nowych zachorowań oraz zgonów w stopniu miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym obliczono na podstawie informacji wskazujących, że udział NDRP w III i IV stopniu zaawansowania wynosi od 82% ogółu pierwotnie rozpoznanych przypadków tego nowotworu. Natomiast liczbę nowych zachorowań oraz zgonów u chorych z rearanżacją genu *ALK* oszacowano w oparciu o informację, iż gen fuzyjny *EML4-ALK* występuje u 3-5% chorych na NDRP⁸ [36, 40].

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe obliczenia [4, 26, 31, 36, 40].

Tabela 5.
Zachorowalność i umieralność w 2014 roku w Polsce (u osób od 20. r.ż.)

Płeć	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C-34)		NDRP		NDRP miejscowo zaawansowany oraz z przerzutami odległymi		NDRP miejscowo zaawansowany oraz z przerzutami odległymi, z rearanżacją genu <i>ALK</i>	
	Liczba chorych wg płci	Liczba chorych ogółem	Liczba chorych wg płci	Liczba chorych ogółem	Liczba chorych wg płci	Liczba chorych ogółem	Liczba chorych wg płci	Liczba chorych ogółem
Zachorowalność								
M	14 680	22 002	12 478	18 702	10 232	15 336	307-512	460-767
K	7 322		6 224		5 104		153-255	
Umieralność								
M	15 827	23 221	13 453	19 700	11 031	16 154	331-552	485-808
K	7 349		6 247		5 123		154-256	

⁷ Dane w KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) prezentowane są w przedziałach wiekowych co 5 lat (od 0, 5, 15, 20 lat itd.), stąd przyjęto, iż dane dla osób dorosłych dotyczą chorych od 20. roku życia.

⁸ Liczbę chorych na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca pomnożono przez 0,85, a następnie uzyskany wynik pomnożono przez 0,82 oraz 0,03 i 0,05.

Na podstawie wyżej przedstawionych oszacowań można przyjąć, że w 2014 roku rozpoznano około 460-767 nowych zachorowań na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z rearanżacją genu *ALK*. Natomiast w tym samym roku zgon stwierdzono u około 485-808 osób z tej populacji. Wskazuje się, iż wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań [53].

Nie odnaleziono dokładnych danych dotyczących rozpowszechnienia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce przedstawionych w postaci wskaźnika chorobowości. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* należy przedstawić takie dane dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie. Wykorzystano zatem możliwość ich oszacowania na podstawie wielkości wskaźnika zachorowalności na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP oraz danych dotyczących czasu przeżycia chorych.

Zakładając, że w Polsce rocznie NDRP miejscowo zaawansowany oraz z przerzutami odległymi rozpoznawany jest u 15 336 osób (dane z tabeli powyżej) a uśredniony czas przeżycia chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami na podstawie danych z przeglądu systematycznego *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 2010* [32] oraz badania *Kukulska 2009* [29] wynosi zaledwie 0,67 roku (8 miesięcy), to wskaźnik chorobowości wynosi 10 275 osób.

Zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w Analizie weryfikacyjnej dla leku Xalkori® [2] szacuje się, że w Polsce liczba chorych kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w ramach pierwszej linii wynosi około 250-300 chorych rocznie. Z kolei Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc oszacował wielkość tej populacji na 250 chorych. Należy zatem przyjąć, że liczba chorych, którzy będą kwalifikować się do terapii certynibem może być porównywalna (około 250 chorych).

Szczegółowe obliczenia znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* będącej integralną częścią raportu.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia raka płuca w stopniu zaawansowanym jest wydłużenie czasu przeżycia, łagodzenie objawów choroby oraz zachowanie odpowiedniej jakości życia bądź jej poprawa [44]. Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu zaawansowanego

NDRP ALK+ przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie analizy terapii finansowanych obecnie w Polsce ze środków publicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zaawansowanego ALK+ NDRP. W przypadku braku informacji dotyczących leczenia ALK+ NDRP, wytyczne zostały przedstawione dla szerszej populacji (chorzy na zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP, niezależnie od obecności rearanżacji w genie *ALK*). W ramach analizy zagraniczne wytyczne ograniczono do roku 2014, aby przedstawić najbardziej aktualne dokumenty (certynib został zarejestrowany w Unii Europejskiej w 2015 roku) natomiast w przypadku polskich wytycznych nie zastosowano takiego ograniczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że nie wszystkie wytyczne, ze względu na rok wydania, mogą odnosić się do leczenia inhibitorami ALK+.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujące aktualne standardy postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁹	Rok wydania	Cel
ASCO	2017 [46]	Leczenie systemowe zaawansowanego NDRP
NCCN	2017 [51]	Leczenie NDRP
CCO	2016 [47]	Leczenie systemowe zaawansowanego NDRP
ESMO	2016 [49]	Leczenie przerzutowego NDRP
ESMO	2015 [48]	Leczenie miejscowo zaawansowanego NDRP

⁹ **ASCO**, ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **NCCN**, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; **CCO**, ang. *Cancer Care Ontario* – kanadyjska agencja rządu prowincji Ontario odpowiedzialna za rozwijanie opieki nad chorymi na raka; **ESMO**, ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; **SEOM**, ang. *Servicio de Oncología Médica* – hiszpańskie stowarzyszenie onkologii klinicznej; **SIGN**, ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej

SEOM	2015 [54]	Leczenie NDRP
SIGN	2014 [55]	Leczenie raka płuca

Wytyczne polskie

Organizacja ¹⁰	Rok wydania	Cel
Grupa polskich ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii	2014 [50]	Leczenie NDRP
PUO	2013 [53]	Leczenie raka płuca

Według zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych, terapia u chorych na zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) niedrobnokomórkowego raka płuca powinna być indywidualnie dobierana do chorego, z uwzględnieniem w szczególności stanu sprawności ocenianego w skali ECOG, typu histologicznego raka oraz jego podłoża molekularnego.

W pierwszej linii leczenia w populacji chorych z zaawansowanym NDRP o stopniu sprawności 0 lub 1 (w szczególnych przypadkach 2) zaleca się stosowanie chemioterapii, przy czym zalecane są **skojarzenia oparte na platynach (cisplatyna/karboplatyna) z lekiem trzeciej generacji, np. winorelbina, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem** (CCO 2016, SIGN 2014, Grupa Ekspertów 2014). Połączenia dwóch leków nieplatynowych są zalecane jedynie w przypadku istniejących przeciwwskazań do zastosowania związków platyny (CCO 2016).

Podtrzymujące leczenie pemetreksedem jako kontynuację paliatywnej chemioterapii I linii można rozważać jedynie u wybranych chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby, w dobrym stanie ogólnym i bez przetrwałych niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii (Grupa Ekspertów 2014).

W populacji chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP w pierwszej linii leczenia najczęściej rekomenduje się stosowanie **kryzytonibu** (NCCN 2017, ASCO 2017, CCO 2016, ESMO 2016, SEOM 2015). Polskie wytyczne nie określają sposobu postępowania w tej populacji chorych.

¹⁰ PUO, Polska Unia Onkologii

W opisywanej populacji chorych zalecane są także inne terapie celowane. Najnowsze wytyczne (NCCN 2017) wskazują, iż preferowaną opcją leczenia jest **alektynib**, ale można zastosować także **certynib**. Należy zauważyć, że w świetle dostępnych dowodów naukowych w przyszłości można się spodziewać, że w innych wytycznych certynib i alektynib także będą wymieniane jako terapie zalecane w I linii leczenia.

Szczegółowy opis wytycznych zagranicznych i polskich znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 6.).

Tabela 6.

Podsumowanie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
Zagraniczne wytyczne kliniczne			
NCCN 2017	1. linia leczenia	U chorych z przerzutowym NDRP (płaskonabłonkowym, gruczolakorakiem, rakiem wielkokomórkowym lub niesklasyfikowanym inaczej) i rearanżacją w genie <i>ALK</i> ze stopniem sprawności 0-4 – należy razem z terapią paliatywną rozpocząć leczenie terapią celowaną. Preferowaną opcją leczenia jest alektynib , ale zalecany jest także kryzotynib lub certynib .	1
	2. linia leczenia	<p>W przypadku, gdy rearanżacja w genie <i>ALK</i> zostanie wykryta podczas stosowania terapii w 1. linii leczenia, zaleca się kontynuację leczenia zaplanowaną chemioterapią (włączając w to terapię podtrzymującą) lub przerwanie terapii i włączenie alektynibu, kryzotynibu albo certynibu.</p> <p>Chorzy nietolerujący kryzotynibu mogą mieć zmienioną terapię na certynib, alektynib lub brygatynib.</p> <p>W przypadku progresji bezobjawowej należy rozważyć terapię miejscową, kontynuować leczenie alektynibem, kryzotynibem albo certynibem (lub alternatywną terapią np. w przypadku szybkiej progresji) lub rozpocząć leczenie certynibem (jeśli wcześniej nie stosowano), alektynibem (jeśli wcześniej nie stosowano, po leczeniu kryzotynibem) lub brygatynibem (po leczeniu kryzotynibem).</p> <p>W przypadku progresji objawowej u chorych z przerzutami do mózgu należy rozważyć terapię miejscową oraz kontynuować leczenie certynibem, alektynibem lub kryzotynibem bądź rozpocząć leczenie certynibem (jeśli wcześniej nie stosowano), alektynibem (jeśli wcześniej nie stosowano, po leczeniu kryzotynibem) lub brygatynibem (po leczeniu kryzotynibem).</p> <p>U chorych z objawową progresją uogólnioną z pojedynczą zmianą należy rozważyć terapię miejscową lub kontynuować leczenie alektynibem, kryzotynibem albo certynibem.</p> <p>U chorych z objawową progresją uogólnioną z wieloogniskowymi przerzutami należy zastosować certynib (jeśli wcześniej nie stosowano), alektynib (jeśli wcześniej nie stosowano, po leczeniu kryzotynibem) lub brygatynib (po leczeniu kryzotynibem). lub też innych opcji terapeutycznych odpowiadających 1. linii leczenia gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego.</p>	2A
	3. linia leczenia	Trzecią linię leczenia zaleca się u chorych z progresją bezobjawową, objawową progresją uogólnioną z pojedynczą zmianą lub z przerzutami do mózgu.	2A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
		Jest ona tożsama z 1. linią leczenia: - chorych z ekspresją genu <i>PD-L1</i> (ang. <i>programmed death-ligand 1</i> – ligand programowanej śmierci komórki 1) na poziomie powyżej 50% (pembrolizumab) lub - chorych na raka płaskonabłonkowego (terapia systemowa jak w przypadku nowotworu zaawansowanego / przerzutowego lub BSC (ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające)).	
ASCO 2017	1. linia leczenia	U chorych na NDRP (IIIB-IV) z AKL+ NDRP zaleca się leczenie kryzotynibem .	umiarkowana/średnia
	2. linia leczenia	U chorych na NDRP (IIIB-IV) z rearanżacją w genie <i>ALK</i> , których leczono uprzednio kryzotynibem zaleca się leczenie certynibem lub chemioterapią u chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym.	chemioterapia – mocna/wysoka; certynib – umiarkowana/średnia
	4. linia leczenia	Brak wystarczających danych, aby rekomendować chemioterapię za lub przeciw u chorych na NDRP (IIIB-IV). Chorzy powinni rozważyć leczenie eksperymentalne, badania kliniczne lub kontynuować najlepsze leczenie podtrzymujące (paliatywne).	b/d (brak danych)
	Brak wskazanej linii leczenia	U chorych na NDRP (IIIB-IV) ze stanem sprawności 0 lub 1 zaleca się leczenie chemioterapią, przy czym zaleca się przede wszystkim stosowanie połączeń opartych na platynie niż leków nieplatynowych, chyba że istnieją ku temu przeciwwskazania. Chemioterapię można również zastosować u wybranych chorych ze stanem sprawności 2, w przypadku gdy choroba wymaga zastosowania agresywnego leczenia, a decyzja powinna być poprzedzona długą dyskusją dotyczącą ryzyka i korzyści takiego leczenia. Dodatkowo u wszystkich chorych zaleca się stosowanie terapii paliatywnej.	mocna/wysoka
CCO 2016	1. linia leczenia	W pierwszej linii leczenia chorych z AKL-dodatnim zaawansowanym NDRP u chorych zaleca się leczenie kryzotynibem . Ponadto u wszystkich chorych z NDRP ze stopniem sprawności 0 lub 1 (w szczególnych przypadkach 2) zaleca się stosowanie skojarzeń leków opartych na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z m.in.: docetakselem , paklitakselem , pemetrekselem). Terapie nie oparte na związkach platyny zalecane są jedynie w przypadku istniejących przeciwwskazań do stosowania związków platyny.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	2. linia leczenia	W przypadku progresji u chorych z AKL-dodatnim zaawansowanym NDRP po leczeniu kryzotynibem można zaoferować zastosowanie chemioterapii lub certynibu.	b/d
ESMO 2016	1. linia leczenia	U chorych z AKL-dodatnim zawaawansowanym NDRP (IV) zaleca się stosowanie kryzotynibu .	A/I
	2. linia leczenia	U chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (IV) zaleca się kryzotynib, jeśli nie był wcześniej stosowany.	A/I
		Certynib, jeśli chory z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (IV) nie toleruje kryzotynibu lub w trakcie jego stosowania nastąpiła progresja choroby. Alternatywą jest zastosowanie alektynibu, jednak jest on nadal w trakcie badań klinicznych.	A/III
ESMO 2015	Brak wskazanej linii leczenia	Opcję terapeutyczną u chorych na NDRP (IIIA-IIIB) stanowi chemioradioterapia. Zaleca się podawanie chemioterapii opartej na cisplatynie oraz radioterapię w dawkach 60-66 Gy (ang. Gray – grej, jednostka dawki pochłoniętej w Międzynarodowym Układzie Jednostek Miar) w 30-33 frakcjach codziennie. Całkowity czas stosowania radioterapii, nie powinien przekraczać 7 tygodni (kategoria B/III). Brak jest wystarczających danych pozwalających wnioskować, że karboplatyna podawana w monoterapii jest skutecznym lekiem uwrażliwiającym na radioterapię. W przypadku braku możliwości zastosowania chemioradioterapii, jako alternatywę zaleca się podanie sekwencjonowanej chemioterapii indukcyjnej, a następnie definitywnej radioterapii (czyli bez planu resekcji chirurgicznej).	A/I, chyba, że wskazano inaczej (B/III)
		W skład schematu chemioterapii opartej na cisplatynie może wchodzić etopozyd, winorelbina lub inne alkaloidy barwnika.	I
SEOM 2015 [56]	1. linia leczenia	U chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (IV) zalecana jest terapia kryzotynibem .	A/I
	2. linia leczenia	U chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (IV) zalecana jest terapia kryzotynibem, jeśli nie był wcześniej stosowany.	A/I
	3. i kolejne linie leczenia	W przypadku progresji po II linii leczenia lub nietolerancji kryzotynibu należy stosować leczenie certynibem.	B/II
		U chorych odpowiednie może być również zastosowanie chemioterapii opartej na platynach.	A/I

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
SIGN 2014 [55]	1. linia leczenia	<p>Chorych na zaawansowanego (IIIB i IV) NDRP ze stopniem sprawności 0-1, u których przeważa typ histologiczny inny niż płaskonabłonkowy i u których nie wykryto mutacji w genie <i>EGFR</i> powinni otrzymywać pemetreksed w połączeniu z cisplatyną.</p> <p>U chorych, u których nie potwierdzono ani nie wykluczono obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> należy zastosować cisplatynę lub karboplatinę w połączeniu z docetakselem, gemcytabiną, paklitakselem lub winorelbina.</p> <p>Schematy oparte na platynach powinny być podawane w 4 cyklach, leczenia nie należy wydłużać do 6 cykli.</p>	A
	2. linia leczenia	<p>U chorych na nawrotowego NDRP, ze stanem sprawności 0-2, uprzednio leczonych z zastosowaniem schematu chemioterapeutycznego zawierającego gemcytabinę, paklitaksel, docetaksel lub winorelbina, należy rozważyć docetaksel lub erlotynib w monoterapii.</p> <p>U chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP, uprzednio leczonych z zastosowaniem schematu chemioterapeutycznego zawierającego gemcytabinę, paklitaksel, docetaksel lub winorelbina, należy rozważyć pemetreksed.</p>	A
Polskie wytyczne kliniczne			
Grupa Ekspertów 2014 [50]	1. linia leczenia	<p>Chemioterapia u chorych z zaawansowanym NDRP, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozsiały (stopień IV) lub miejscowo zaawansowany (stopień IIIB) nowotwór; w drugim przypadku wyłącznie u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii; ⊗ stopień sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO (ECOG) oraz wybrani chorzy w stopniu 2; ⊗ możliwość przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (preferowana jest ocena mierzalnych zmian); ⊗ brak istotnego ubytku masy ciała; ⊗ brak współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie planowanego leczenia. <p>U chorych zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatyny w połączeniu z lekiem III generacji: winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem lub pemetreksedem, przy czym pemetreksed zalecany jest wyłącznie u chorych na raka niepłaskonabłonkowego i wymaga suplementacji witaminą B12 oraz kwasem foliowym. Nie powinno się przekraczać 4 cykli chemioterapii.</p> <p>U chorych w wieku powyżej 70. roku życia, którzy są w stanie sprawności 0-1 w skali WHO (ECOG), można zastosować standardową dwulekową chemioterapię (w tym schematy bez udziału pochodnych platyny). U wybranych chorych w podeszłym wieku lub w 2. stopniu sprawności, którzy nie kwalifikują się do dwulekowych schematów, można rozważyć zastosowanie jedulekowej chemioterapii (np. winorelbina lub gemcytabina).</p> <p>Podtrzymujące leczenie pemetreksedem jako kontynuację paliatywnej chemioterapii I linii można rozważać jedynie u wybranych chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, z obiektywną odpowiedzią lub</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
		<p>stabilizacją choroby, w dobrym stanie ogólnym i bez przetrwałych niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii. Chemioterapię można kojarzyć z innymi formami paliatywnego leczenia poprawiającymi jakość życia (paliatywną radioterapią, metodami wewnątrzskrzelowymi itp.). W trakcie chemioterapii nie należy stosować inhibitorów EGFR.</p>	
	2. linia leczenia	<p>U chorych, którzy pod wpływem leczenia w I linii uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, w dobrym stanie ogólnym oraz bez utrzymujących się powikłań spowodowanych przez wcześniejsze leczenie, można rozważyć podanie w II linii chemioterapii (monoterapia o <u>charakterze paliatywnym</u>):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ docetaksel; ⊗ pemetreksed – wyłącznie podtyp histologiczny inny niż płaskonabłonkowy, terapia ta wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym. <p>Stosowanie innych leków cytotoksycznych nie ma uzasadnienia.</p>	
		<p>U chorych z rearanzacją genu <i>ALK</i> po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, skuteczność wykazuje leczenie kryzotyningiem.</p>	
	3. i kolejne linie leczenia	<p>Nie zaleca się stosowania chemioterapii w III linii leczenia.</p>	
	Brak wskazanej linii leczenia	<p>Zastosowanie bewacyzumabu tylko nieznacznie zwiększa skuteczność leczenia, a równocześnie przedłuża je (leczenie podtrzymujące) i zwiększa jego toksyczność. Z tego powodu, jak również z powodu braku czynników predykcyjnych dla tego leku, nie ma wskazań do jego rutynowego stosowania.</p>	
PUO 2013 [53]	Brak wskazanej linii leczenia	<p>U chorych na miejscowo zaawansowanego (IIIA i IIIB) NDRP, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięższu płucnego, postępowaniem z wyboru jest skojarzenie radioterapii z równoczesną chemioterapią zawierającą cisplatynę z etopozydem lub winorelbiną. Należy dążyć do podania pełnych dawek radioterapii (60-66 Gy) i chemioterapii. Z uwagi na zwiększoną toksyczność równoczesną, chemioradioterapię można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znaczącego ubytku masy ciała, z prawidłowymi wskaźnikami wydolności oddechowej oraz ograniczonym zasięgiem nowotworu w klatce piersiowej. Metoda ta może być stosowana wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach dysponujących możliwością wielodyscyplinarnego leczenia.</p> <p>U chorych niekwalifikujących się do równoczesnej chemioradioterapii z powodu gorszego stanu ogólnego, współistniejących chorób lub dużej masy guza można zastosować indukcyjną chemioterapię (2-3 cykle; schematy zawierające pochodne platyny w skojarzeniu z winorelbiną, gemcytabiną lub taksoidami). W tym wypadku szczególnie ważne jest zachowanie możliwie krótkiej przerwy (2-3 tygodnie) pomiędzy zakończeniem chemioterapii i rozpoczęciem</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	Brak wskazanej linii leczenia	<p>radioterapii. Bezpośrednio przed rozpoczęciem radioterapii konieczna jest ponowna ocena zasięgu nowotworu.</p> <p>Leczenie chorych z IV stopniem zaawansowania NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. Zastosowanie paliatywnej chemioterapii u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego jest możliwe przy spełnieniu następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky'ego); - prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; - brak poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia; - wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego; - możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie, przy czym zalecane są kryteria klasyfikacji RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe) w wersji 1.1. <p>Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych warunków, mogą – w zależności od indywidualnej sytuacji – otrzymać leczenie objawowe, a niektórzy paliatywną radioterapię.</p> <p>Zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważyć więc jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny</p> <p>Schematy bez pochodnych platyny mogą być rozważane jedynie w sytuacji przeciwwskazań do ich stosowania. Jednolekowa chemioterapia jest uzasadniona w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny. Chorzy w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 wg skali Zubroda-WHO) mogą otrzymywać wielolekową chemioterapię.</p> <p>Czas trwania paliatywnej chemioterapii zależy od skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli chemioterapii).</p> <p>Zastosowanie podtrzymującego lub konsolidującego leczenia po uzyskaniu obiektywnej korzyści pod wpływem wstępnej chemioterapii może nieznacznie wydłużyć czas przeżycia. U chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 wg skali Zubroda-WHO), bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej chemioterapii i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy można rozważyć zastosowanie pemetreksedu.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
		Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych, niewielka korzyść kliniczna i zastrzeżenia dotyczące stosowania nie pozwalają na zalecanie podawania bewacyzumabu w praktyce klinicznej.	
	2. linia leczenia	<p>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ docetaksel; ⊗ pemetreksed – wyłącznie podtyp histologiczny inny niż płaskonabłonkowy; ⊗ erlotynib; ⊗ kryzotynib – dobowy dawka 500 mg, u chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i>. <p>Terapię tę rozważa się jedynie u chorych z dobrym stanem ogólnym oraz bez utrzymujących się powikłań spowodowanych przez wcześniejsze leczenie.</p>	b/d
	3. i kolejne linie leczenia	W ramach trzeciej linii leczenia u chorych w dobrym stanie sprawności, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR, można rozważyć stosowanie erlotynibu lub gefitynibu.	
	Leczenie paliatywne	<p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny – terapię paliatywną należy rozważyć w przypadku udokumentowania pierwotnego lub wtórnego uogólnienia choroby, niezależnie od występowania objawów klinicznych.</p> <p>U chorych rozważa się zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chemioterapii; ⊗ leków z grupy inhibitorów EGFR (erlotynib lub gefitynib); ⊗ paliatywnej radioterapii; ⊗ BSC. <p>Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej oraz od preferencji chorego.</p>	

NCCN 2017

Poziom rekomendacji:

1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN;

2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN.

ASCO 2017

Poziom rekomendacji:

mocna – istnieje wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: (1) – mocnym dowodzie o prawdziwym efekcie netto, np. korzyści przeważają nad ryzykiem; (2) – zgodnych wynikach bez wyjątków (lub z nielicznymi wyjątkami); (3) – nielicznych lub braku wątpliwości dotyczących jakości badań; (4) – zgody Zespołu Ekspertów;

umiarkowana – istnieje umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: (1) – dobrych dowodach o prawdziwym efekcie netto, np. korzyści przeważają nad ryzykiem; (2) – zgodnych wynikach z nielicznymi lub kilkoma wyjątkami; (3) – kilku lub nielicznych wątpliwościach dotyczących jakości badań; (4) – zgody Zespołu Ekspertów.

Siła dowodów:

wysoka – istnieje wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i właściwy kierunek korzyści netto, istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią wielkość i kierunek korzyści netto;

średnia – istnieje umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i właściwy kierunek korzyści netto, istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią kierunek korzyści netto, możliwe jest jednak, że wpłyną na jego wielkość.

ESMO 2015 i 2016

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazującymi korzyści istotne klinicznie – stanowczo rekomendowane;

B – rekomendacja oparta na dowodach o średniej lub wysokiej jakości wykazującymi ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane.

Siła dowodów:

I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego (RCT, ang. *randomized controlled trial*) dobrej jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych;

II – dowody naukowe z kilku randomizowanych badań klinicznych z niską próbą z ryzykiem występowania błędów metodologicznych (niska jakość badań) lub z metaanaliz opartych na takich badaniach ze stwierdzoną ich heterogenicznością.

III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych

SIGN 2014

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na co najmniej 1 metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub randomizowanym badaniu klinicznym o poziomie dowodów 1++ (badania o wysokiej jakości z bardzo niskim ryzykiem błędów metodologicznych), przeprowadzonych na populacji docelowej lub na dowodach naukowych opartych o badania o jakości 1+ (prawidłowo zaprojektowane badania z niskim ryzykiem błędów metodologicznych), przeprowadzonych na populacji docelowej prezentujących spójne wyniki;

B – rekomendacja oparta na dowodach naukowych z badań o jakości 2++ (przeglądy systematyczne o wysokiej jakości oparte na kliniczno-kontrolnych lub kohortowych badaniach klinicznych lub badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokiej jakości z bardzo niskim ryzykiem błędów metodologicznych oraz z wysokim prawdopodobieństwem zaobserwowania zależności), przeprowadzonych na populacji docelowej prezentujących spójne wyniki lub oparta o wyniki ekstrapolowane z badań o jakości 1++ lub 1+.

SEOM 2015

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach dobrej jakości

B – rekomendacja oparta na dowodach umiarkowanej jakości

Siła dowodów:

I – dowody naukowe z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania randomizowanego

II – dowody naukowe z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania, z badania kohortowego lub badania kliniczno-kontrolnego (najlepiej przeprowadzonego w więcej niż 1 ośrodku), z serii przypadków lub istotne wyniki na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Zgodnie z treścią *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na dzień 1 września 2018 r.*, [33] aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych na NDRP w Polsce opiera się obecnie na stosowaniu terapii finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

W pierwszej linii leczenia w tym programie finansowane są:

- ⊗ gefitynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- ⊗ erlotynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- ⊗ pembrolizumab (u chorych z ekspresją PDL1 \geq 50% i z wykluczeniem mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*).

Z kolei w kolejnej linii leczenia chorzy mają dostęp do leczenia za pomocą poniższych terapii:

- ⊗ gefitynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- ⊗ erlotynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- ⊗ ozymertynib (u chorych z mutacją T790M w genie *EGFR*);
- ⊗ kryzotynib (u chorych z mutacją w genie *ALK*);
- ⊗ niwolumab (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 w raku płaskonabłonkowym i z wykluczeniem mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*).

Gefitynib oraz erlotynib stosowane są wyłącznie przy potwierdzeniu mutacji w genie *EGFR*, nie będą więc poddawane analizie w ramach niniejszego opracowania. W tej populacji chorych finansowany ze środków publicznych jest także afatynib w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34) i także nie będzie rozważany ze względu na ukierunkowanie na gen *EGFR*.

W rozpatrywanej populacji chorych rozważane nie będą także: pembrolizumab i niwolumab finansowane ze środków publicznych u chorych bez rearanżacji genu *ALK*, ozymertynib refundowany u chorych z mutacją w genie *EGFR*, nintedanib finansowany u chorych na NDRP w II linii leczenia w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego

raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34) oraz kryzotyrib (finansowany w II i III linii leczenia).

W leczeniu chorych na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w ramach katalogu chemioterapii finansowane są także następujące substancje czynne:

- ⊕ pemetreksed – u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii);
- ⊕ karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksad, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina [33].

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Mimo znacznego postępu w medycynie, rak płuca pozostaje jednym z nowotworów najczęściej prowadzących do zgonów. Rak niedrobnokomórkowy stanowi ok. 85% wszystkich typów raka płuca, a większość chorych z tym nowotworem diagnozowanych jest w zaawansowanym stopniu choroby. Chemioterapia (np. gemcytabina, docetaksel, winorelbina, pemetreksed), w porównaniu z BSC, wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz poprawia jakość życia, jednak u większości chorych dochodzi do progresji choroby, nawet po ok. 3 miesiącach [22]. Zaleca się, aby, gdy tylko to możliwe stosować terapie celowane (w przypadku rearanżacji genu *ALK* np. kryzotyrib i certynib), które stanowią zindywidualizowane podejście do leczenia nowotworu i dają znacznie większe szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie niż chemioterapia, zwłaszcza u chorych, u których zastosowano wcześniej kilka linii leczenia. Jest to szczególnie ważne w przypadku rearanżacji genu *ALK*, ponieważ zwykle występuje ona u chorych młodszych, którzy wciąż prowadzą aktywne życie zawodowe. Obecnie w Polsce w tej populacji refundowany jest jedynie kryzotyrib w II lub III linii leczenia. Chorzy wcześniej nieleczeni, u których występuje mutacja w genie *ALK* są pozbawieni realnej opcji leczenia. W Polsce u chorych nowozdiagnozowanych standardem postępowania jest chemioterapia, a badania w kierunku opisywanej mutacji nie są rutynowo wykonywane (ponieważ żadna terapia celowana nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych) [20, 28, 33].

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków uznał, że korzyści płynące ze stosowania certynibu przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej. Chorzy nowozdiagnozowani, u których wykryto mutację w genie *ALK* mają obecnie bardzo ograniczone możliwości leczenia i stosuje się u nich zalecaną w populacji chorych z zaawansowanym NDRP chemioterapię. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania, działania niepożądane związane ze stosowaniem certynibu były zasadniczo możliwe do kontrolowania [21].

4. Interwencja – Certynib

Produkt leczniczy Zykadia[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 6 maja 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Produkt Zykadia[®] dostępny jest w postaci kapsułek twardych w dawce 150 mg [16].

Zgodnie z zapisami przedstawionymi w ChPL (wersja aktualna na dzień złożenia wniosku), certynib powinien być podawany w dawce 750 mg, doustnie raz na dobę. W aktualizacji *ChPL Zykadia[®]* [16] opublikowanej w 2018 roku, wprowadzono zmiany odnośnie dawkowania certynibu. Wskazano, iż zalecana maksymalna dawka produktu leczniczego Zykadia[®] wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne.

W zaktualizowanej wersji ChPL zamieszczono również informację, iż w przypadku osób z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia[®] z pożywieniem, lek Zykadia[®] może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia, w którym pokarm nie powinien być spożywany przez co najmniej dwie godziny przed i jedną godzinę po podaniu produktu leczniczego Zykadia[®]. Chorzy nie powinni przyjmować leku na czczo zamiennie z przyjmowaniem produktu z pożywieniem. Dawkę należy odpowiednio dostosować, tj. u chorych leczonych dawką 450 mg lub 300 mg przyjmowaną z pożywieniem, należy ją zwiększyć odpowiednio do 750 mg lub 450 mg, gdy jest przyjmowana na pusty żołądek, a u chorych leczonych dawką 150 mg podawaną z pożywieniem, należy przerwać stosowanie produktu. Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Zykadia®

Kod ATC¹¹	L01XE28 – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
Działanie leku	<p>Certynib jest doustnym, wysoce selektywnym i silnym inhibitorem ALK. Hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno <i>in vitro</i>, jak i <i>in vivo</i>.</p> <p>Translokacja ALK determinuje ekspresję powstałych w jej wyniku białek fuzyjnych i w konsekwencji aberrację szlaku sygnałowego ALK w NDRP. W większości przypadków NDRP partnerem dla ALK w translokacji jest białko EML4; w jej wyniku powstaje białko fuzyjne EML4-ALK zawierające domenę kinazy proteinowej ALK połączoną z N-terminalną częścią EML4. Wykazano skuteczność certynibu przeciwko aktywności EML4-ALK w linii komórkowej NDRP (H2228), powodującą zahamowanie proliferacji komórek <i>in vitro</i> oraz regresję guzów w obcogatunkowych przeszczepach z komórek H2228 u myszy i szczurów.</p>
Zarejestrowane wskazania	<p>Produkt leczniczy Zykadia® jest wskazany w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP, a także w leczeniu dorosłych chorych z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP, wcześniej leczonych kryzotylnibem.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia® należy potwierdzić, że u danego chorego występuje ALK-dodatni NDRP. Potwierdzenie ALK-dodatniego NDRP powinno opierać się na przeprowadzeniu dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia® wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. <u>Maksymalna zalecana dawka wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę.</u> Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne. W przypadku pominięcia dawki, chory powinien przyjąć pominiętą dawkę, chyba, że kolejna dawka przypada w ciągu 12 godzin. W razie wystąpienia wymiotów w trakcie leczenia nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zykadia® u chorych nietolerujących dawki 150 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem.</p> <p><u>Dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych</u></p> <p>W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia może zająć konieczność czasowego przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki produktu leczniczego Zykadia®. Jeśli konieczne będzie zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych leku, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o 150 mg na dobę. Należy wziąć pod uwagę wczesne rozpoznanie i leczenie działań niepożądanych z użyciem standardowych metod leczenia wspomagającego.</p> <p>Produkt leczniczy Zykadia® jest przeznaczony do podania doustnego. Kapsułki należy przyjmować doustnie, raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. Ważne jest przyjmowanie produktu leczniczego Zykadia® z pożywieniem, aby osiągnąć odpowiednią ekspozycję na lek.</p> <p>U chorych z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia® z pożywieniem, lek Zykadia® może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia, w którym pokarm nie powinien być spożywany przez co najmniej dwie godziny przed i jedną godzinę po podaniu produktu leczniczego Zykadia®. Chorzy nie powinni przyjmować leku na czczo zamiennie z przyjmowaniem produktu z pożywieniem. Dawkę należy odpowiednio dostosować, tj. u chorych leczonych</p>

¹¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>dawką 450 mg lub 300 mg przyjmowaną z pożywieniem, należy ją zwiększyć odpowiednio do 750 mg lub 450 mg, gdy jest przyjmowana na pusty żołądek a u chorych leczonych dawką 150 mg podawaną z pożywieniem, należy przerwać stosowanie produktu. <u>Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg.</u></p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Opieka wysokospecjalistyczna (dostępna w ramach Programu lekowego).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Zykadia® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Badania na obecność ALK powinny być wykonywane w laboratoriach posiadających udokumentowane kompetencje w zakresie prowadzenia testów z wykorzystaniem danej techniki badania.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u chorych w wieku powyżej 85 lat; ⊗ Certynib nie jest zalecany do stosowania u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; ⊗ Leczenie certynibem nie jest zalecane u chorych z wrodzonym zespołem długiego QT lub u chorych przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępowanie QTc; ⊗ Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi oraz należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia® jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wywołują bradykardię (np. lekami beta-adrenolitycznymi, niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, klonidyną i digoksyną); ⊗ Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Zykadia® i do 3 miesięcy po okresie leczenia.
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przed rozpoczęciem leczenia certynibem, co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, a następnie co miesiąc należy wykonywać badania laboratoryjne wątroby, w tym oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej, a ich częstość należy zwiększyć, jeśli dojdzie do wzrostu tych parametrów do stopnia 2., 3. lub 4. Należy monitorować chorych w celu wykrycia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby; ⊗ Chorzy z objawami płucnymi wskazującymi na śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc powinni być monitorowani. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, a u chorych z rozpoznaniem zapalenia płuc związanego z leczeniem, stosowanie produktu leczniczego Zykadia® należy przerwać na stałe; ⊗ Należy monitorować chorych w celu wykrycia wydłużenia odstępu QT i tachykardii. U chorych, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms lub zmiany o >60 ms względem wartości początkowych i tachykardii typu <i>torsade de pointes</i> lub polimorficznej tachykardii komorowej bądź przedmiotowych lub podmiotowych objawów poważnej niemiaryowości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zykadia® na stałe; ⊗ Należy dokonać starannej oceny jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z występowaniem bradykardii. Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi. U chorych ze współistniejącą bradykardią zaleca się okresowe monitorowanie stanu chorego badaniem EKG oraz okresową kontrolę stężenia elektrolitów (np. potasu); ⊗ Należy monitorować stan chorych pod względem występowania biegunki, nudności i wymiotów i wdrożyć standardowe postępowanie, w tym podawanie leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych lub uzupełnianie płynów, w zależności od wskazań klinicznych; ⊗ Przed rozpoczęciem leczenia certynibem, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych konieczne jest monitorowanie glikemii na czczo. Jeśli wystąpią wskazania, należy rozpocząć lub zoptymalizować podawanie leków hipoglikemizujących; ⊗ Należy monitorować chorych w celu wykrycia wzrostu aktywności lipazy

	i amylazy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia®, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych; * Najczęściej raportowane (tj. bardzo często) zdarzenia niepożądane to (w nawiasie podano kod ICD-10): <ul style="list-style-type: none"> * niedokrwistość (D64.9); * zmniejszony apetyt (R63.01); * biegunka (A07.922), nudności i wymioty (R11); * ból w jamie brzusznej (R10.4); * zaburzenia przełyku (K23.8); * zaparcia (K59.0); * wysypka (T80.631); * uczucie zmęczenia (R53); * wzrost stężenia kreatyniny we krwi (kategoria ICD-10 nieokreślona); * nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby (R94.5); * zmniejszenie masy ciała (R63.4).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Certynib nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania certynibu

Dla ocenianej interwencji odnaleziono tylko jedną rekomendację – wydaną przez zagraniczną organizację – NICE, w Polsce natomiast lek ten nie był jeszcze oceniany przez AOTMiT.

W Wielkiej Brytanii finansowanie certynibu jest rekomendowane w opisywanej populacji, pod warunkiem dostępności leku z rabatem uzgodnionym w ramach porozumienia podziału ryzyka. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Rekomendacja finansowa dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE 2017 [52]	Pozytywna warunkowa	Wcześniej nieleczeni dorośli chorzy na ALK+ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca	Certynib jest rekomendowany do stosowania w populacji zgodnej ze wskazaniem wraz ze zwrotem kosztów, pod warunkiem, że firma Novartis udostępni lek z rabatem uzgodnionym w ramach porozumienia podziału ryzyka (ang. <i>patient access schemes</i>)

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [38] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [43] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Jak wskazano w rozdziale 3.7.2 obecnie chorzy na raka płuca w Polsce mogą otrzymać leki aktualnie finansowane w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), leki finansowane w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34) lub leki finansowane w ramach katalogu chemioterapii. Wśród leków finansowanych w ramach programów lekowych w pierwszej linii leczenia NDRP brak jest substancji stosowanych u chorych na ALK+ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (leki finansowane w ramach programów nie będą zatem stanowiły komparatora dla certynibu w rozpatrywanej populacji docelowej).

W leczeniu raka płuca wytyczne kliniczne zalecają podanie terapii skojarzonej opartej na platynach (cisplatyna/karboplatyna) z etopozydem, winorelbiną, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetrekselem. Opcje te są obecnie finansowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii. Mogą one zatem stanowić komparator dla certynibu w rozpatrywanej populacji docelowej.

Istotnym jest jednak, że we wnioskowanej populacji chorych leczeniom zalecanym (ujętych w najnowszych zagranicznych wytycznych) jest terapia celowana. W leczeniu I linii chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP wymieniano najczęściej kryzotynib. Lek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce jedynie w drugiej lub trzeciej linii leczenia, w ramach programu lekowego „*Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*”. Jest to jedyna dostępna w Polsce ukierunkowana molekularnie terapia w leczeniu chorych z ALK-dodatnim NDRP. Polskie wytyczne nie precyzują sposobu postępowania u wcześniej nieleczonych chorych z rearanżacją w genie *ALK* (najnowszy dokument wydano w 2014 r. co jest prawdopodobnie tego przyczyną). W czerwcu 2017 r. w AOTMiT rozpatrywany był raport

HTA dla kryzotynibu stosowanego w leczeniu NDRP w pierwszej linii leczenia, jednak w lipcu lek ten otrzymał negatywną rekomendację [2]. Negatywna decyzja została uzasadniona m.in. tym, że wnioskowaną technologię porównano wyłącznie z 1 komparatorem, na podstawie 1 badania klinicznego, w którym częstość zgonów była większa w ramieniu ocenianej technologii. Pomimo negatywnej rekomendacji, jest prawdopodobne, że lek ten w przyszłości będzie w Polsce objęty finansowaniem ze środków publicznych, zwłaszcza w świetle najnowszych wytycznych klinicznych.

Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych klinicznych (m.in. NCCN) oraz zapisami *ChPL Alecensa*® [5], jako potencjalny komparator dla certynibu należy rozważyć także drugi lek zalecany w ramach terapii celowanej w leczeniu I linii chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP tj. alektynib. Obecnie jednak lek ten nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych w Polsce.

Komparatorami dla certynibu w zdefiniowanej populacji docelowej w pierwszej linii leczenia są zatem:

- ⊕ **cisplatyna/karboplatyna¹² w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed** (stanowiące aktualną praktykę kliniczną i refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii) – główny komparator;
- ⊕ **alektynib i kryzotynib** (technologie zalecane w I linii w leczeniu chorych z mutacją w genie *ALK*, ale obecnie nierefundowane w Polsce) – komparator dodatkowy.

¹² Według wytycznych *PUO 2013* zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny

5.1. Charakterystyka komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis wskazanych komparatorów oraz określono ich sposób i poziom finansowania ze środków publicznych w Polsce (w przypadku technologii refundowanych).

Tabela 9.
Opis substancji czynnych wskazanych jako komparatory dla certynibu w populacji docelowej

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
Cisplatyna	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny</p> <p>Kod ATC: L01XA01</p> <p>Działanie leku: cisplatyna jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne). Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii wielolekowej, jej dawkę należy zmniejszyć. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni.</p>	
Docetaksel	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy</p> <p>Kod ATC: L01CD 02</p> <p>Działanie leku: Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano <i>in vitro</i>, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: m.in. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii oraz w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu chorych z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w tym wskazaniu.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. następnie natychmiast cisplatyna podawana w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U chorych po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii (ICD-10: C34)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>
Etopozyd	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, pochodne podofilotoksyny</p> <p>Kod ATC: L01CB01</p> <p>Działanie leku: etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny o znaczącym działaniu cytotoksycznym i właściwościach zależnych od schematu dawkowania. Mechanizm działania etopozydu polega na rozszczepieniu</p>	

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p>jednego lub obu łańcuchów DNA przez zaburzenie czynności topoiizomerazy II (enzym otwierający łańcuch DNA) i tym samym hamowanie syntezy DNA w początkowej fazie działania topoiizomerazy.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: w skojarzeniu z innymi cytostatykami w leczeniu guzów złośliwych jądra oraz drobnokomórkowego raka płuc.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): U dorosłych zalecana dobową dawkę wynosi od 60 do 120 mg/m² pc. Podawanych dożylnie przez 5 kolejnych dni. Ze względu na hamujące działanie etopozydu na czynność szpiku, nie należy powtarzać cykli leczenia częściej niż co 21 dni. Cykl leczenia można powtórzyć wyłącznie po uprzednim skontrolowaniu morfologii i uzyskaniu zadowalającego obrazu krwi (liczba neutrofilów >1500/mm³ lub liczba płytek >100 000/mm³), chyba że mniejsze wartości tych parametrów wywołane są samą chorobą nowotworową. Najczęściej stosowane są następujące schematy dawkowania: 100 mg/m² pc. przez 5 dni lub 120 mg/m² pc. co drugi dzień w dniach 1., 3. i 5.</p>	
Gemcytabina	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny Kod ATC: L01BC05</p> <p>Działanie leku: Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Działanie gemcytabiny polega na zakłócaniu fazy S cyklu komórkowego (faza syntezy DNA) i w określonych warunkach uniemożliwieniu przejścia komórki z fazy G1 do fazy S.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: m.in. w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U chorych w podeszłym wieku lub o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): Monoterapia: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez chorego należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p>Terapia skojarzona: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez chorego należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75-100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie.</p>	
Karboplatyna	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, preparaty zawierające platynę. Kod ATC: L01XA02</p> <p>Działanie leku: Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: m.in. drobnokomórkowy rak płuc.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): Dotychczas nieleczeni dorośli chorzy z</p>	

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p>prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatyna w dawce 400 mg/m² pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożyłnej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³</p>	
Paklitaksel	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (taksany) Kod ATC: L01CD01</p> <p>Działanie leku: Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: m.in. w leczeniu skojarzonym z cisplatyna w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m² pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatinę w dawce 80 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p>	
Pemetreksed (Alimta®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi kwasu foliowego Kod ATC: L01BA04</p> <p>Działanie leku: Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folinianiny niezbędne dla podziału komórek.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: m.in. w skojarzeniu z cisplatiną jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa; w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u chorych 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; w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u chorych, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): w skojarzeniu z cisplatiną zalecana dawka wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatiny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatinę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii (ICD-10: C34)</p> <p>W leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych - w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii);</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Choremu należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny.	
Winorelbina	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe. Alkaloidy roślinne i inne produkty pochodzenia naturalnego. Alkaloidy Vinca i ich pochodne.</p> <p>Kod ATC: L01C A04</p> <p>Działanie leku: Winorelbina jest przeciwnowotworową substancją czynną z rodziny alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów barwinka, jej część katarantynowa została strukturalnie zmodyfikowana. Na poziomie molekularnym, wpływa na dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: m.in. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (III lub IV stadium).</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): Zazwyczaj stosowana dawka winorelbiny w monoterapii to 25– 30 mg/m² pc, raz na tydzień. W terapii wielolekowej zwykle stosowana dawka 25 - 30 mg/m² jest utrzymana, podczas gdy częstość podawania leku należy zmniejszyć, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii (ICD-10: C34)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>
Komparatory dodatkowe		
Alektynib	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych</p> <p>Kod ATC: L01XE36.</p> <p>Działanie leku: Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET. W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy).</p> <p>Zarejestrowane wskazania: w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych chorych z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): Zalecana dawka wynosi 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 1200 mg).</p>	Obecnie brak refundacji w Polsce
Kryzotynib	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej</p> <p>Kod ATC: L01XE16</p> <p>Działanie leku: Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z ALK-dodatnim</p>	Obecnie brak refundacji w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej (I linia leczenia). Lek jest finansowany w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), u chorych z mutacją w genie ALK od II linii leczenia.

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p>zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): zalecany schemat dawkowania to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.</p>	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych* oraz *Obwieszczenia MZ* [5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 33]

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla certynibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia związana z chorobą;
- ⊗ przeżycie całkowite chorych;
- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) oraz na ogólną ocenę leczenia certynibem, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji dotyczących leczenia.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji

jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Poszukiwane będą także przeglądy systematyczne dla opiniowanej technologii medycznej.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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* [38] oraz zasadami przedstawionymi

w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [23].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo certynibu ze wskazanymi komparatorami.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia

nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [23]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Jak wskazano w rozdziale 4, w aktualizacji *ChPL Zykadia[®]* [16] opublikowanej w 2018 roku, wprowadzono zmiany odnośnie dawkowania certynibu. Wskazano, iż zalecana maksymalna dawka produktu leczniczego Zykadia[®] wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. W zaktualizowanej wersji ChPL zamieszczono również informację, iż w przypadku osób z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia[®] z pożywieniem, lek Zykadia[®] może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia. Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg.

W aktualizacji *ChPL Zykadia[®]* [16] wskazano, iż skuteczność produktu leczniczego Zykadia[®] podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu mającym na celu ustalenie optymalnej dawki leku (*ASCEND-8*) [18]. Do badania włączano dorosłych chorych na ALK-dodatniego NDRP, uprzednio nieleczonych z powodu choroby przerzutowej lub u których zastosowano uprzednio kryzotynib. Chorych losowo przydzielono do grupy otrzymującej certynib w dawce 450 mg raz na dobę z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu (N=44) lub certynib w dawce 750 mg raz na dobę na czczo (N=46)¹³. Mediana wieku chorych wynosiła 56 lat, większość chorych (67-71%) była rasy kaukaskiej, w 0. lub 1. stopniu sprawności w skali ECOG (84-85%). Niemal wszyscy włączeni do badania chorzy byli w IV stopniu zaawansowania choroby. Wcześniejsze leczenie kryzotynibem stosowano u około 48% chorych. Największe różnice w charakterystyce chorych odnotowano w przypadku płci – w grupie leczonej CER 450 mg udział wzięło około 32% mężczyzn, natomiast w grupie leczonej CER 750 mg – 50%. Czas ekspozycji na lek w badaniu *ASCEND-8* wynosił 3,1 miesiąca (mediana) w grupie przyjmującej CER w dawce 450 mg z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu oraz 3,7 miesiąca (mediana) w grupie przyjmującej CER w dawce 750 mg na czczo.

¹³ Oceniano również dawkę 600 mg podawaną wraz z posiłkiem

Jak podkreślono w *ChPL Zykadia*® [16] w badaniu *ASCEND-8* nie obserwowano klinicznie znaczącej różnicy w ogólnoustrojowej ekspozycji certynibu w stanie stacjonarnym w grupie dla dawki 450 mg przyjmowanej z pożywieniem i grupie dla dawki 750 mg przyjmowanej na czczo, stwierdzając jedynie niewielkie zwiększenie pola powierzchni pod krzywą w stanie stacjonarnym o 4% i stężenia maksymalnego o 3%.

W czasie leczenia częstość występowania zgonów była zbliżona w grupie przyjmującej certynib w dawce 450 mg oraz w grupie leczonej certynibem w dawce 750 mg. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR (ang. *overall response rate* – całkowity wskaźnik odpowiedzi tj. odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa potwierdzona w powtórnych ocenach wykonywanych po nie mniej niż 4 tygodniach od pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi) według kryteriów RECIST 1.1 w ocenie zaślepionej niezależnej komisji. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ORR, w związku z czym można wnioskować o zbliżonej skuteczności CER w dawce 450 mg wraz z posiłkiem oraz CER w dawce 750 mg na czczo. Całkowity wskaźnik odpowiedzi wynosił odpowiednio 78% i 70%.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem (ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia), w tym także ciężkich i zdarzeń niepożądanych (ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia), w tym także ciężkich. Znamienne statystycznie różnice obserwowano jedynie w przypadku w przypadku wymiotów (zdarzenie niepożądane) w dowolnym stopniu nasilenia. Zdarzenia te występowały rzadziej w grupie przyjmującej CER w dawce 450 mg na czczo. Można jednak wnioskować, że ogólny profil bezpieczeństwa dla obu dawek jest zbliżony¹⁴.

W załączniku (rozdział 9.1.1 i 9.1.2) przedstawiono charakterystykę badania *ASCEND 8* oraz główne wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa z tego badania dla obu rozpatrywanych dawek CER.

¹⁴ U chorych stosujących CER w dawce 450 mg odnotowano mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądka i jelit (w tym zdarzenia związane z leczeniem), ale różnice między grupami w większości przypadków nie były istotne statystycznie

Biorąc pod uwagę brak różnic dla obu sposobów dawkowania CER w zakresie skuteczności, ogólnego profilu bezpieczeństwa i ogólnoustrojowej ekspozycji na lek oraz fakt iż ChPL Zykadia® dopuszcza stosowanie obu rozpatrywanych dawek CER, przy definiowaniu kryteriów włączenia badań do analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS, w kryteriach dotyczących interwencji przyjęto, iż do analizy włączane będą badania dla CER stosowanego zarówno zgodnie z dawkowaniem wskazanym w zaktualizowanej wersji *ChPL Zykadia®*, jak również badania w których CER podawano zgodnie z zapisami przedstawionymi w wersji *ChPL Zykadia®* aktualnej na dzień złożenia wniosku.

Kryteria włączenia badań do analizy:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca (NDRP) w pierwszej linii leczenia;
- ⊗ **interwencja:** certynib w dawce 450 mg, przyjmowany doustnie raz na dobę z pożywieniem oraz certynib w dawce 750 mg przyjmowany na czczo, doustnie raz na dobę;
- ⊗ **komparatory:**
 - ⊗ cisplatyna/karboplatyna¹⁵ w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed (stanowiące aktualną praktykę kliniczną i refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii) – główny komparator;
 - ⊗ alektynib i kryzotynib (technologie zalecane w I linii w leczeniu chorych z mutacją w genie ALK, ale obecnie nier refundowane w Polsce) – komparator dodatkowy, nie wymagany treścią *Rozporządzenia MZ*;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia związana z chorobą, przeżycie całkowite chorych, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:**
 - ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
 - ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej)

¹⁵Według wytycznych *PUO 2013* zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny

i bezpieczeństwa);

- **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- **badania jednoramienne** (ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla certynibu w pierwszej linii leczenia istnieje badanie randomizowane *ASCEND-4*, w którym grupa chorych otrzymujących CER została porównana z grupą chorych otrzymujących chemioterapię skojarzoną opartą na platynie: cisplatyna (lub karboplatyna) + pemetreksed. Badanie to będzie stanowiło podstawę analizy klinicznej.

Wszystkie wstępnie zidentyfikowane badania dla certynibu zamieszczono w poniższej tabeli. Część z nich zostanie uwzględniona w niniejszym raporcie (spełnia kryteria włączenia).

Tabela 10.
Badania kliniczne dla certynibu

Badanie	Populacja	Terapia oceniana (i alternatywna)	Metodyka
<i>ASCEND-1</i>	NDRP ALK+ w tym przyjmujący wcześniej chemioterapię i/lub kryzotyrib	CER p.o. (łac. <i>per os</i> – doustnie) 50-750 mg/dobę na czczo (750 mg w przedłużeniu badania) N=19	Badanie I fazy, wieloośrodkowe, badanie dawki
<i>ASCEND-2</i>	NDRP ALK+ przyjmujący wcześniej chemioterapię i kryzotyrib	CER p.o. 750 mg/dobę na czczo N=140	Badanie II fazy, wieloośrodkowe
<i>ASCEND-3</i>	NDRP ALK+ przyjmujący wcześniej chemioterapię	CER p.o. 750 mg/dobę na czczo N=124	Badanie II fazy, wieloośrodkowe
<i>ASCEND-4</i>	NDRP ALK+ wcześniej nieleczeni	CER p.o. 750 mg/dobę na czczo N=189 PEM+CIS->PEM N=187	Badanie RCT, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe
<i>ASCEND-5</i>	NDRP ALK+ przyjmujący wcześniej chemioterapię i kryzotyrib	CER p.o. 750 mg/dobę na czczo N=115 PEM/DOC N=113	Badanie RCT, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe
<i>ASCEND-6</i>	NDRP ALK+ przyjmujący wcześniej chemioterapię i/lub kryzotyrib	CER p.o. 750 mg/dobę na czczo N=103	Badanie I/II fazy, wieloośrodkowe
<i>ASCEND-7</i>	NDRP ALK+ z przerzutami do OUN przyjmujący wcześniej chemioterapię i/lub kryzotyrib	CER p.o. 750 mg/dobę na czczo N=160	Badanie II fazy, wieloośrodkowe
<i>ASCEND-8</i>	NDRP ALK+ w tym przyjmujący wcześniej	CER p.o. 450/600 mg/dobę przyjmowany z niskotłuszczowym	Badanie RCT, otwarte, I fazy,

Badanie	Populacja	Terapia oceniana (i alternatywna)	Metodyka
	chemioterapię i/lub kryzotynib	posiłkiem N=44, 47 CER p.o. 750 mg/dobę na czczo N=46	wieloośrodkowe

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁶ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Zykadia® (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w pierwszej linii leczenia.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Zykadia® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [43] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [38].

¹⁶ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model otrzymany od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania certynibu względem chemioterapii oraz kryzotynibu. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płucaw pierwszej linii leczenia. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Zykadia[®] nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych certynibu w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Badanie ASCEND-8

9.1.1. Charakterystyka badania ASCEND-8

ASCEND-8 (Cho 2017 [18])
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, I fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Badanie składało się z dwóch części: część 1: ocena farmakokinetyki certynibu w dawkach 450 mg po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu i 600 mg po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu¹⁷ w porównaniu z certynibem w dawce 750 mg na czczo; część 2 (ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa w dodatkowym okresie obserwacji) – trwający randomizowany przydział chorych uprzednio nieleczonych inhibitorem ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Liczba ośrodków: 49 ośrodków w 18 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: mediana 4,1 mies. (zakres: 0,1; 13,9).</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy ≥18. roku życia; ⊗ potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy ALK-dodatni rak płuca; ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio terapią przeciwnowotworową (za wyjątkiem systemowej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy choroba nawróciła >12 miesięcy od zakończenia terapii, jednak z wyjątkiem terapii zawierających inhibitor ALK) oraz chorzy leczeni uprzednio kryzotynibem (dodatkowo co najmniej jedna terapia przeciwnowotworowa, tj. chemioterapia, leczenie biologiczne lub inne leczenie eksperymentalne); ⊗ co najmniej jedna mierzalna zmiana zdefiniowaną za pomocą kryteriów RECIST¹⁸ wersję 1.1; ⊗ stan sprawności chorego 0-2 w skali ECOG; ⊗ bezobjawowe lub neurologiczne stabilne przerzuty do mózgu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wcześniejsze leczenie inhibitorem ALK innym niż kryzotynib; ⊗ chorzy z nadwrażliwością na jakąkolwiek substancję obecną w badanym leku; ⊗ śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc w wywiadzie; ⊗ nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie; ⊗ współistniejący nowotwór lub inna choroba nowotworowa niż NDRP w wywiadzie, która została zdiagnozowana lub wymagała leczenia w ciągu ostatnich 3 lat (za wyjątkiem całkowicie usuniętego nowotworu podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego nowotworu skóry oraz całkowicie wycięty dowolny rak <i>in situ</i>); ⊗ klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca lub wystąpienie zdarzenia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ⊗ zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego lub choroba układu pokarmowego, która mogłaby istotnie wpłynąć na wchłanianie certynibu; ⊗ radioterapia na obszar klatki piersiowej – płaty płuca ≤4 tyg. przed rozpoczęciem badania lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej radioterapii; ⊗ chorzy, którzy przeszli poważną operację w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (2 tygodni w przypadku usunięcia przerzutów do mózgu) lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej

¹⁷ CER w dawce 600 mg nie jest analizowaną interwencją, dlatego nie zostaną przedstawione dane demograficzne oraz wyniki dla chorych przyjmujących tę dawkę

¹⁸ (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*) – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych

ASCEND-8 (Cho 2017 [18])			
operacji;			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy przyjmujący leki, które nie mogą zostać odstawione na co najmniej 1 tydzień przed przyjęciem pierwszej dawki leku w badaniu i spełniające poniższe kryteria: ⊗ leki z niskim indeksem terapeutycznym, które są metabolizowane w pierwszej kolejności przez CYP3A4/5 i/lub CYP2C9; ⊗ leki mogące wydłużać odstęp QT¹⁹ lub indukować powstanie <i>Torsades de Pointes</i>²⁰; ⊗ przeciwdrgawkowe leki indukujące enzymy. ⊗ chorzy przyjmujący warfarynę lub inne koagulanty będące pochodną kumaryny; ⊗ chorzy otrzymujące zmienne lub zwiększające się dawki kortykosteroidów; ⊗ spożywanie alkoholu (więcej niż 1 napój alkoholowy/dzień) na 3 dni poprzedzające pobranie próbek krwi do oceny farmakokinetyki. 			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (CER 450 mg z posiłkiem)	Grupa kontrolna (CER 750 mg na czczo)
Liczba chorych		44	46
Mężczyźni, n (%)		14 (31,8)	23 (50,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		53,5 (30,0-86,0)	55,5 (25,0-84,0)
Rasa, n (%)	Azjatycka	12 (27,3)	11 (23,9)
	Kaukaska	31 (70,5)	31 (67,4)
	Inna	1 (2,3)	4 (8,7)
Stan sprawności wg skali WHO (ECOG), n (%)	0	15 (34,1)	17 (37,0)
	1	22 (50,0)	22 (47,8)
	2	7 (15,9)	7 (15,2)
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie	1 (2,3)	3 (6,5)
	Pałący w przeszłości	15 (34,1)	21 (45,7)
	Nigdy	28 (63,6)	22 (47,8)
Gruczolakorak		41 (93,2)	43 (93,5)
Zasięg nowotworu / stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	Miejscowo zaawansowany / IIIB	2 (4,5)	0 (0,0)
	Przerzutowy / IV	42 (95,5)	46 (100,0)
Przerzuty do mózgu, n (%)		19 (43,2)	19 (41,3)
Liczba wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych, n (%)	0	11 (25,0)	13 (28,3)
	≥3	12 (27,3)	7 (15,2)
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem, n (%)		22 (50,0)	22 (47,8)
Czas od rozpoznania do randomizacji (zakres) [mies.]		13,7 (0,9-99,0)	12,2 (0,7-115,9)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: CER podawany z posiłkiem p.o. w dawce 450 mg/dobę w 21-dniowych cyklach.			
Interwencja kontrolna: CER podawany na czczo p.o. w dawce 750 mg/dobę w 21-dniowych cyklach.			

¹⁹ odstęp QT w EKG jest to graficzny zapis depolaryzacji i repolaryzacji komórek serca

²⁰ tzw. balet serca, polimorficzna (wielokształtna) tachykardia komorowa o zmiennej amplitudzie

ASCEND-8 (Cho 2017 [18])

U chorych przyjmujących CER w dawce 450 mg po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu możliwe było stopniowe obniżenie dawki do 150 mg, natomiast u chorych otrzymujących CER w dawce 750 mg na czczo dopuszczalne było obniżenie dawki do 300 mg/dobę.

Leczenie trwało do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego lub według uznania badacza. Kontynuowanie leczenia pomimo progresji było dopuszczalne, jeśli chory odnosił kliniczne korzyści z leczenia.

Leczenie wspomagające:

O ile było to konieczne antagonisty receptora H₂ podawany był 10 godzin przed podaniem lub 2 godziny po podaniu certynibu, natomiast lek zobojętniający podawany był 2 godziny przed podaniem lub 2 godziny po podaniu certynibu.

9.1.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER 450 mg vs CER 750 mg na podstawie badania ASCEND-8

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 11.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia [mies.]	Punkt końcowy	CER 450 mg		CER 750 mg		OR (95% CI) ^{^***}	RD (95% CI) ^{^^}	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ASCEND-8 (ChPL Zykadia®)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Całkowity wskaźnik odpowiedzi	32 (78,0)*	41	28 (70,0)**	40	1,52 (0,56; 4,15)	0,08 (-0,11; 0,27)	NIE

*95% przedział ufności: 62,4; 89,4

**95% przedział ufności: 53,5; 83,4

***ang. *confidence interval* – przedział ufności

[^]ang. *odds ratio* – iloraz szans

^{^^}ang. *risk difference* – różnica ryzyka

Tabela 12.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia [mies.]	Punkt końcowy	CER 450 mg		CER 750 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Zgony odnotowane w czasie leczenia	5 (11,4)	44	3 (6,7)	45	1,79 (0,40; 8,01)	0,05 (-0,07; 0,17)	NIE

Tabela 13.

Ocena profilu bezpieczeństwa certynibu stosowanego w dawce 450 mg z posiłkiem i w dawce 750 mg na czczo

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER 450 mg		CER 750 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)*	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem											
ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	2 (4,5)	44	2 (4,4)	45	1,02 (0,14; 7,61)	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
			3. lub 4.	2 (4,5)	44	1 (2,2)	45	2,10 (0,18; 23,98)	0,02 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit o podejrzanym związku z badanym lekiem											
ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	23 (52,3)	44	29 (64,4)	45	0,60 (0,26; 1,41)	-0,12 (-0,33; 0,08)	n/d	NIE
			3. lub 4.	0 (0,0)	44	3 (6,7)	45	0,13 (0,01; 1,30)	-0,07 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem											
ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	37 (84,1)	44	38 (84,4)	45	0,97 (0,31; 3,05)	-0,004 (-0,15; 0,15)	n/d	NIE
			3. lub 4.	18 (40,9)	44	12 (26,7)	45	1,90 (0,78; 4,65)	0,14 (-0,05; 0,34)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	6 (13,6)	44	7 (15,6)	45	0,86 (0,26; 2,79)	-0,02 (-0,17; 0,13)	n/d	NIE
			3. lub 4.	5 (11,4)	44	6 (13,3)	45	0,83 (0,23; 2,96)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane											
ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	44 (100,0)	44	45 (100,0)	45	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			3. lub 4.	24 (54,5)	44	18 (40,0)	45	1,80 (0,78; 4,17)	0,15 (-0,06; 0,35)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	12 (27,3)	44	10 (22,2)	45	1,31 (0,50; 3,45)	0,05 (-0,13; 0,23)	n/d	NIE
			3. lub 4.	0 (0,0)	44	0 (0,0)	45	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER 450 mg		CER 750 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)*	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
		Zmniejszenie masy ciała	Dowolny	9 (20,5)	44	9 (20,0)	45	1,03 (0,37; 2,89)	0,00 (-0,16; 0,17)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	0 (0,0)	44	0 (0,0)	45	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE		
Zaburzenia żołądka i jelit													
ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	29 (65,9)	44	36 (80,0)	45	0,48 (0,19; 1,26)	-0,14 (-0,32; 0,04)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	0 (0,0)	44	4 (8,9)	45	0,13 (0,02; 0,95)	-0,09 (-0,18; 0,002)	n/d	NIE		
		Biegunka	Dowolny	21 (47,7)	44	29 (64,4)	45	0,50 (0,22; 1,18)	-0,17 (-0,37; 0,04)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	0 (0,0)	44	0 (0,0)	45	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE		
		Nudności	Dowolny	20 (45,5)	44	28 (62,2)	45	0,51 (0,22; 1,18)	-0,17 (-0,37; 0,04)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	0 (0,0)	44	3 (6,7)	45	0,13 (0,01; 1,30)	-0,07 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE		
		Ból brzucha	Dowolny	10 (22,7)	44	14 (31,1)	45	0,65 (0,25; 1,68)	-0,08 (-0,27; 0,10)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	0 (0,0)	44	0 (0,0)	45	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE		
		Wymioty	Dowolny	10 (22,7)	44	19 (42,2)	45	0,40 (0,16; 1,01)	-0,19 (-0,39; -0,005)	6 (3; 200)	TAK		
			3. lub 4.	0 (0,0)	44	3 (6,7)	45	0,13 (0,01; 1,30)	-0,07 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE		
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
		ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Zmęczenie	Dowolny	5 (11,4)	44	12 (26,7)	45	0,35 (0,11; 1,10)	-0,15 (-0,31; 0,01)	n/d	NIE
3. lub 4.	0 (0,0)				44	1 (2,2)	45	0,14 (0,003; 6,98)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE		
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych													
ASCEND-8 (Cho 2017)	CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Zwiększona aktywność AIAT	Dowolny	12 (27,3)	44	7 (15,6)	45	2,04 (0,72; 5,78)	0,12 (-0,05; 0,29)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	5 (11,4)	44	2 (4,4)	45	2,76 (0,51; 15,03)	0,07 (-0,04; 0,18)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER 450 mg		CER 750 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)*	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	11 (25,0)	44	7 (15,6)	45	1,81 (0,63; 5,20)	0,09 (-0,07; 0,26)	n/d	NIE
			3. lub 4.	1 (2,3)	44	1 (2,2)	45	1,02 (0,06; 16,89)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Dowolny	11 (25,0)	44	12 (26,7)	45	0,92 (0,35; 2,37)	-0,02 (-0,20; 0,17)	n/d	NIE
			3. lub 4.	8 (18,2)	44	6 (13,3)	45	1,44 (0,46; 4,57)	0,05 (-0,10; 0,20)	n/d	NIE

*ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

9.2. Projekt Programu lekowego

9.2.1. Wersja aktualna na dzień złożenia wniosku

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Pierwsza linia leczenia</p> <p>1.1.1. Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej certynib:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) rozpoznanie wymienionego nowotworu w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia na podstawie badań obrazowych; 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania; 4) potwierdzenie rearanżacji w genie ALK na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu, po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR; 5) wykluczenie przerzutów w mózgu z wyjątkiem chorych z przerzutami w mózgu, u których zastosowano 	<p>Dawkowanie</p> <p>1. Certynib</p> <p>Dawkowanie certynibu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leku oraz zasady czasowego wstrzymania podawania leku w programie zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1.1. Certynib w pierwszej linii leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; 2) potwierdzona wcześniej rearanżacja w genie ALK metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu – oznaczenie rearanżacji genu ALK należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;

<p>odpowiednie leczenie miejscowe (leczenie chirurgiczne lub/i radioterapia) i uzyskany stan neurologiczny jest stabilny (w tym – nie ma konieczności stosowania kortykosteroidów);</p> <p>6) możliwość zmierzenia zmian nowotworowych;</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) sprawność w stopniu 0 - 2 wg klasyfikacji Zubroda - WHO lub ECOG;</p> <p>9) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia, zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego o istotnym znaczeniu klinicznym powodującym zaburzenia wchłaniania);</p> <p>10) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego:</p> <p>a) liczba granulocytów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,</p> <p>b) liczba trombocytów większa lub równa $100\ 000/\text{mm}^3$;</p> <p>c) stężenie hemoglobiny (Hgb) ≥ 9 g/dl;</p> <p>11) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek:</p> <p>a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>b) klirens kreatyniny większy lub równy 50 ml/min;</p> <p>12) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (u chorych z zespołem Gilberta stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 3-krotnie górną granicę normy a stężenie bilirubiny bezpośredniej nieprzekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy);</p> <p>b) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-</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 płuczny;</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <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> <p>2. Monitorowanie skuteczności leczenia:</p> <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 płuczny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub</p>
--	--	--

<p>krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; c) aktywność zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 oraz 2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3 <p>2.1. Certynib</p> <p>2.1.1. Stosowanie certynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 2) w czasie leczenia – co 6 tygodni. <p>2.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zmiany pierwotnej: <ol style="list-style-type: none"> a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 		<p>inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są co 6 tygodni.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

<p>2) zmian przerzutowych - zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.</p> <p>2.1.4. 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. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia – 581 – Poz. 105</p> <p>2.1.5. Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>).</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1.1. Leczenie przy wykorzystaniu certynibu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany – potwierdzone w badaniu przedmiotowym lub obrazowym z wyjątkiem nowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). U chorych z progresją w obrębie OUN dopuszcza się kontynuację leczenia certynibem w skojarzeniu z radioterapią; 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>); 4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>); 		
---	--	--

<p>5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.</p>		
---	--	--

9.2.2. Wersja uzgodniona z MZ

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) – certynib.</p> <p>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne a) raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub b) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanka gruczolakoraka;</p> <p>1.2. obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridisation</i> – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>1. Certynib</p> <p>Dawkowanie certynibu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leku oraz zasady czasowego wstrzymania podawania leku w programie zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1.1. Certynib w pierwszej i drugiej linii leczenia</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) potwierdzona wcześniej rearanżacja w genie <i>ALK</i> metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>next-generation sequencing</i> – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu; – oznaczenie rearanżacji genu <i>ALK</i> należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie <i>EGFR</i>;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p>

<p>(ang. <i>new-generation sequencing</i> – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu;</p> <p>1.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub</p> <p>progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p> <p>1.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>1.6. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>1.7. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>1.8. 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, objawowa bradykardia);</p> <p>1.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>1.11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p>		<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</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <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> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia:</p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza</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 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p>
---	--	---

<p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.14. wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania – dotyczy jedynie stosowania w pierwszej linii leczenia;</p> <p>1.15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów) – dotyczy stosowania w drugiej linii leczenia;</p> <p>1.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:</p> <p>1) z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1, 2.2, 2.3, oraz</p> <p>2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3</p> <p>2.1. Stosowanie leków anty-ALK w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>(1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>(2) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).</p> <p>2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>(a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki</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>
---	--	--

piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji miększu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);

(b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

3.1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:

a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%
lub

b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych inhibitorem ALK, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerywania leczenia inhibitorem ALK);

3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;

3.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. *common terminology criteria for adverse events* – version 4.03.);

3.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);

3.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję

<p> pomocniczą; 3.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego; 3.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG; 3.8. przerwanie stosowania inhibitorów ALK dłuższe niż 6 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia; 3.9. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3.10. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego). </p>		
---	--	--

9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 14.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.1

10. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą być zlokalizowane przerzuty odległe (M) w raku płuca.....	19
Tabela 2. Stopnie zaawansowania raka płuca	20
Tabela 3. Skala sprawności Karnofsky'ego	21
Tabela 4. Skala sprawności ECOG	22
Tabela 5. Zachorowalność i umieralność w 2014 roku w Polsce (u osób od 20. r.ż.)....	26
Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK	31
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Zykadia®	42
Tabela 8. Rekomendacja finansowa dla ocenianej interwencji	45
Tabela 9. Charakterystyka produktów leczniczych Alimta®, Cisplatin-Ebewe® oraz Xalkori®	49
Tabela 10. Badania kliniczne dla certynibu	60
Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ	80

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją leki Xalkori® (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)" Analiza weryfikacyjna, 2017*
3. American Society of Clinical Oncology, *Molecular Testing for Selection of Patients With Lung Cancer for Epidermal Growth Factor Receptor and Anaplastic Lymphoma Kinase Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Guideline*, J Clin Oncol 2014 32:3673-3679
4. Centrum Onkologii, <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/> (data dostępu: 27.10.2017 r.)
5. *Charakterystyka produktu leczniczego Alecensa®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf (data dostępu: 28.08.2018 r.)
6. *Charakterystyka produktu leczniczego Alimta®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf (data dostępu: 27.10.2017 r.)
7. *Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe®*, http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-20_carboplatin-ebewe_chpl.pdf (data dostępu: 28.08.2018 r.)
8. *Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe®*, <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc25619/cisplatin-ebewe-dokument.pdf> (data dostępu: 28.08.2018 r.)
9. *Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord®*, http://chpl.com.pl/data_files/2011-04-29_03_03_2011_docetaxel_smpc_80_mg_final.doc (data dostępu: 28.08.2018 r.)
10. *Charakterystyka produktu leczniczego Etoposid-Ebewe®*, <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc23709/etoposid-ebewe-dokument.pdf> (data dostępu: 28.08.2018 r.)

11. *Charakterystyka produktu leczniczego Gemcit®*; http://chpl.com.pl/data_files/2010-08-26_23.08.2010_Gemcit_SPC.pdf (data dostępu: 28.08.2018 r.)
12. *Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel-Ebewe®*; <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc37539/paclitaxel-ebewe-dokument.pdf> (data dostępu: 28.08.2018 r.)
13. *Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Accord®*; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160118133734/anx_133734_pl.pdf (data dostępu: 28.08.2018 r.)
14. *Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine Accord®*; https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Vinorelbine_Accord.pdf (data dostępu: 28.08.2018 r.)
15. *Charakterystyka produktu leczniczego Xalkori®*; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139829/anx_139829_pl.pdf (data dostępu: 28.08.2018 r.)
16. *Charakterystyka produktu leczniczego Zykadia®*; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf (data dostępu: 28.08.2018 r.)
17. Chia P., Mitchell P., Dobrovic A. i 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; 6: 423-432
18. Cho B., Kim D, Bearz A. i in., *ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*, J Thorac Oncol. 2017 Sep; 12 (9): 1357-1367
19. Domagała-Kulawik J., Korzeniewska-Koseła M., Maskey-Warzęchowska M. i in., *Nowości z Kongresu ERS w Amsterdamie 24-28 września 2011*, Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80(2): 178-85
20. Dylewska M., Mikułowska M., Nowak S., Falkiewicz B., *Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna 2016*, Raport przygotowała firma Sequence HC Partners Sp. z o.o. we współpracy z Instytutem Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa, listopad2016
21. Europejska Agencja Leków, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, EMA/638370/2016. EMEA/H/C/003819. Zykadia, certynib, 2016*

-
22. Han J., Lee J., *Unmet Needs in the Treatment of Metastatic Non-small-cell Lung Cancer*, Asia-Pacific Oncology & Haematology 2008,1(1):41-4
 23. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 27.10.2017 r.)
 24. Jassem J., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Stan wiedzy na rok 2012*, Rozdział: Nowotwory płuca i opłucnej, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, ISBN 978-83-7430-335-4
 25. Knetki-Wróblewska M., Płużański A., Krzakowski M., *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u osób starszych*, Medycyna Wieku Podeszłego 2012, 2(1): 12-20
 26. Kowalczyk A., Szutowicz-Zielińska E., Dziadziuszko R., *Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca*, Onkologia w praktyce klinicznej 2005, 1(4): 1-8
 27. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, *Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie*, Warszawa 2014
 28. Krawczyk P., Chorostowska-Wynimko J., Dziadziuszko R. i in., *Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie*, NOWOTWORY Journal of Oncology 2014, volume 64, number 4, 336–342
 29. Kukulska M., Śmigiełski J., Płużańska A., *Ocena skuteczności i toksyczności leczenia systemowego chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych w Klinice Chemioterapii UM w Łodzi w latach 2000-2004*, Onkol. Pol. 2009, 12, 2: 59-65 <http://cornetis.pl/arttykul/4582.html> (data dostępu: 30.08.2018 r.)
 30. Leppert W., *Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną, stacjonarną i domową*, Medycyna paliatywna 2010, 1: 25-34
 31. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski; http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf (data dostępu: 27.10.2017 r.)
 32. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, *Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer*, Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5):CD007309
-

-
33. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.*
 34. Pękała M., Kozaka J., *Jakość życia chorych na raka płuca*, Psychoonkologia 2016; 20 (2): 90-97
 35. Piekarski J., *TNM, klasyfikacja nowotworów złośliwych*, International Union Against Cancer, wyd. Via Medica 2010
 36. Płużański A., Piórek A., Krzakowski M., *Kryzotynib w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca*, Współczesna Onkol. 2012, 16 (6): 485–490
 37. Przybyszewska M., Miłoszewska J. *Sprawozdanie ze zjazdu EMBO „Cellular Signaling & Molecular Medicine”*, Acta Biochimica Polonica 2008; 55: suppl. 3. 580-3
 38. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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*
 39. Rusch V., Klimstra D., Venkatraman E. i in., *Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression*, Clin Cancer Res 1997, 3: 515-522
 40. Rzyman W., *Rak płuca*, Forum Medycyny Rodzinnej 2008, 2 (6): 407-419
 41. Shaw A.T., Solomon B., *Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer*, <http://www.uptodate.com/contents/anaplastic-lymphoma-kinase-alk-fusion-oncogene-positive-non-small-cell-lung-cancer> (data dostępu: 27.10.2017 r.)
 42. Stryer L., Augustyniak J., Michejda J., *Biochemia*, Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN 2003
 43. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 44. Wintner L., Giesinger J., Zabernigg A. i in., *Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines*, Br J Cancer. 2013 Oct 29; 109(9): 2301-2308
-

Wytuczne i rekomendacje

45. Yates J. W., Chalmer B., McKegney F. P., *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky Performance Status*, Cancer 1980, 45: 2220-2224
46. ASCO 2017; American Society of Clinical Oncology Clinical, Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, J Clin Oncol 2017, 35: 1-34
47. CCO 2016; Ellis P.M., Vella E.T., Ung Y.C. and the Lung Cancer Disease Site Group, *Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*, Toronto (ON): Cancer Care Ontario 2016, Program in Evidence-Based Care Guideline No.: 7-10 Version 3.
48. ESMO 2015; Eberhardt W. E. E., De Ruyscher D., Weder W. i in., *2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer*, Annals of Oncology 2015, 00: 1-16
49. ESMO 2016; Reck M., Popat S., Reinmuth N. i in. *Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016
50. Grupa Ekspertów 2014; Jassem J., Biernat W., Bryl M. i in., *Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnienie zlecenia ekspertów*, Pneumonologia i Alergologia Polska 2014, 82 (2): 133-149
51. NCCN 2017; National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®): Non-Small Cell Lung Cancer*, version 9.2017, 2017
52. NICE 2017; *Ceritinib for untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer*, November 2017
53. PUO 2013; Krzakowski M., Jassem J., Dziadziuszko R. i in., *Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* 2013, 69-101
54. SEOM 2015; *SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015*, Clin Transl Oncol (2015) 17:1020–1029
55. SIGN 2014; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *A national clinical guideline, SIGN 137: Management of lung cancer, 2014*