



IGNORANTIA NOCET

Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem

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 Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@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 przedstawionych w ramach Analizy problemu decyzyjnego wytycznych i rekomendacji finansowych, gdyż dokumenty opisane w niniejszym raporcie pozostają aktualne na dzień złożenia wniosku.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko 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	17
3.4.1. Diagnostyka rearanżacji genu ALK.....	18
3.4.2. Zaawansowanie kliniczne.....	19
3.4.3. Stan sprawności.....	21
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	22
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	24
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	27
3.7.1. Wytyczne kliniczne	27
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	37
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	39
4. Interwencja – certynib	39
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania certynibu.....	42

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	43
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	46
5. Komparatory	46
5.1. Komparatory – gemcytabina, winorelbina, docetaksel, pemetreksed.....	48
6. Efekty zdrowotne.....	61
7. Rodzaj i jakość dowodów	62
8. Kierunki analiz	63
8.1. Analiza kliniczna.....	63
8.2. Analiza ekonomiczna	67
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	68
9. Załączniki	70
9.1. Badanie <i>ASCEND-8</i>	70
9.1.1. Charakterystyka badania <i>ASCEND-8</i>	70
9.1.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER 450 mg vs CER 750 mg na podstawie badania <i>ASCEND-8</i>	73
9.2. Projekt Programu lekowego	77
9.2.1. Wersja aktualna na dzień złożenia wniosku	77
9.2.2. Wersja uzgodniona z MZ.....	81
9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	85
10. Spis tabel	86
11. Bibliografia.....	87

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
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
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BNO	bliżej nieokreślony
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
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
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
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja 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>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
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
KRAS	ang. <i>v-Ki-ras2, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
KRYZ	kryzotyrib
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
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>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
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
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
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
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
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TNM	ang. <i>Tumor, Nodus, Metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
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 oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą 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) wcześniej leczonych kryzotyribem, 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*):

- ⊗ 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

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:

- ⊕ 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*);

¹ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

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

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

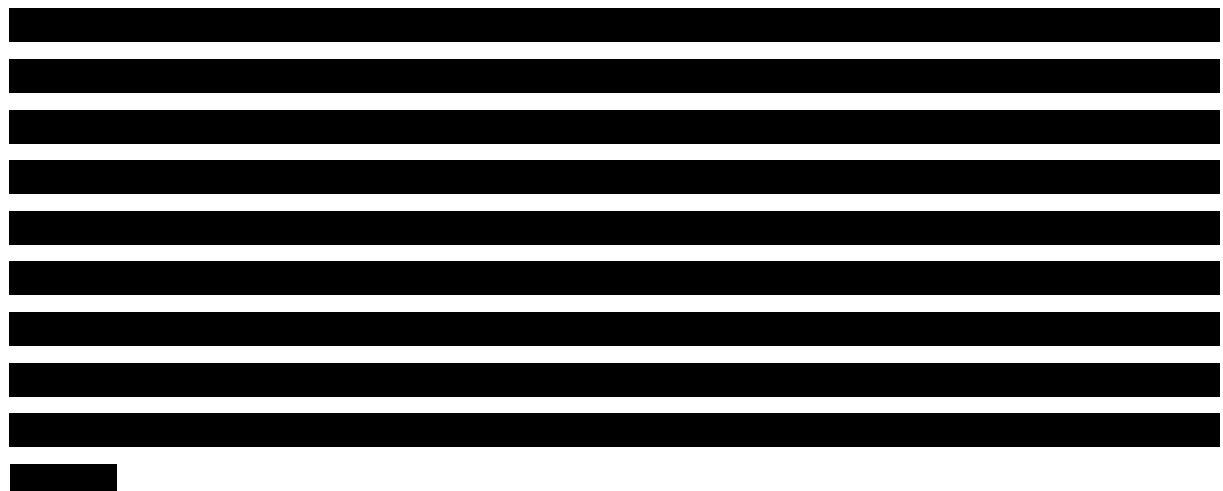
Z kolei w kolejnej linii leczenia chorzy mają dostęp do leczenia za pomocą poniższych terapii:

- ⊗ 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*);
- ⊗ kryzotyrib (u chorych z mutacją w genie *ALK*);
- ⊗ niwolumab (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 w raku płaskonabłonkowym i z wykluczeniem mutacji w genie *EGFR* oraz rearanzacji genu *ALK*).

W tej populacji chorych 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 również 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, oktreatyd, 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+ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wcześniej leczeni kryzotyningiem. Szacuje się, że w Polsce liczba chorych kwalifikujących się do leczenia kryzotyningiem wynosi około 100 chorych. Należy zatem przyjąć, że liczba chorych, którzy będą kwalifikować się do terapii certynibem będzie jeszcze niższa. [REDACTED]

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 w marcu 2016 roku.

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 wielośrodkowym, 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 populacji chorych rozpatrywanej w niniejszym raporcie 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).

[Redacted text block]

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 w przypadku braku możliwości porównania z komparatorami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. 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, 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.

Wnioski

W ramach analizy przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa certynibu względem wybranych komparatorów tj. docetakselu, pemetreksedu, winorelbiny lub gemcytabiny.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla certynibu istnieje badanie randomizowane *ASCEND-5*, w którym certynib porównano z grupą otrzymującą docetaksel lub pemetreksed. Badanie to może zatem stać się podstawą analizy porównawczej

skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto, odnaleziono kilka badań jednoramiennych, w tym dwa badania eksperymentalne *ASCEND-1* oraz *ASCEND-2* i badania obserwacyjne.

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

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 wcześniej leczonych kryzotynibem. 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, rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą 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), wcześniej leczonych kryzotyribem, 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*):

- ⊗ 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 Zykadia®* [10], stanowią dorośli chorzy na ALK-dodatniego⁴, zaawansowanego⁵ niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczeni kryzotyribem.

3.2. Definicja i klasyfikacja

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

- ⊗ **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) [22, 33, 36, 38].

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 [29]). Receptorowa kinaza tyrozynowa zaangażowana jest w progresję różnych typów nowotworów. Rozpoznano ją nie tylko w niedrobnokomórkowym raku płuca, ale również

⁴ w literaturze określany również jako rearanżacja genu ALK

⁵ miejscowo zaawansowany (IIIB) lub przerzutowy (IV)

w chłoniakach nieziarnicznych, miofibroblastycznych guzach zapalnych czy raku przełyku [30].

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) [32, 38].

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 [36].

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 [34].

W przypadku ALK+ NDRP onkogenem wpływającym na rozwój choroby jest **gen fuzyjny EML4-ALK** [29]. Główne rearanżacje w genie ALK są następstwem fuzji ALK z EML-4, która powstaje w wyniku wewnątrzchromosomalnej inwersji krótkiego ramienia chromosomu 2. i prowadzi do połączenia eksonów 1-13 genu EML-4 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 [29].

Fuzja EML4-ALK prowadzi do dimeryzacji domeny kinazy ALK, co następnie prowadzi do krzyżowej fosforylacji cząsteczek ALK i samoaktywacji. Zjawiska te powodują stałą aktywację szlaku przekazywania wewnątrzkomórkowego, pobudzenie proliferacji i zahamowanie apoptozy [29].

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) [29].

3.4. Rozpoznanie

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 [28]. 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) 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 [33, 36, 40].

3.4.1. Diagnostyka rearanżacji 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 rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie, obecność rearanżacji 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, 20].

Technika FISH umożliwia m.in. określenie liczby kopii genu, wykrycie mikrodelecji czy badanie struktury i organizacji chromosomów [35].

Ekspresja genu ALK może być wykrywana również z wykorzystaniem metody immunohistochemicznej lub reakcji łańcuchowej polimerazy [13].

Badania molekularne wykonuje się rutynowo u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w celu właściwej kwalifikacji chorych do terapii ukierunkowanych molekularnie [20].

Wskazuje się, iż gen fuzyjny EML4-ALK występuje u 3-5% chorych na NDRP [29].

3.4.2. Zaawansowanie kliniczne

Na podstawie klasyfikacji TNM [28], 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 [36].

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 [28].

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 [28].

Rakiem rozsiały 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 [28].

3.4.3. Stan sprawności

Stan sprawności chorych na nowotwór oceniany jest za pomocą skal: Karnofsky'ego oraz ECOG. Na podstawie wyników w powyższych skalach oceniana jest możliwość zastosowania chemioterapii czy konieczność dostosowania dawek [33, 40].

Skala Karnofsky'ego przedstawiona jest w procentach, gdzie 0% oznacza zgon, natomiast 100% to brak jakichkolwiek objawów choroby. Skalę przedstawiono w tabeli poniżej [40].

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 [33].

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

3.5. 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 [36].

W przypadku pojawienia się przerzutów odległych mogą pojawić się objawy takie jak: bóle kości, bóle głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, bóle w nadbrzuszu, utrata masy ciała oraz nudności [36].

Do objawów przedmiotowych w zaawansowanym NDRP należą powiększenie regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, neuropatie obwodowe czy uciskowa bolesność kości [36]. 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 sygnetywowych lub o strukturze groniastej [34].

Celem leczenia raka płuca w zaawansowanym stadium jest wydłużenie czasu przeżycia, łagodzenie objawów choroby oraz zachowanie odpowiedniej jakości życia bądź jej poprawa [39]. 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 [24, 33, 36].

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 [36].

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 medianą przeżycia całkowitego (odpowiednio 20 miesięcy i 15 miesięcy). Z kolei chorzy ALK+, którzy byli leczeni kryzotynibem w 2. lub 3. linii osiągają istotnie statystycznie dłuższą medianę przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi bez obecności mutacji w genie ALK oraz z obecnością genu EGFR typu dzikiego. W przypadku braku leczenia kryzotynibem lub

innym inhibitorem ALK, rearanżacja w genie ALK jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [11].

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, gdy choroba jest już w zaawansowanym stadium, a rokowanie bardzo złe. Ma szybki i wielobjawowy przebieg. Niektóre związane z chorobą objawy, takie jak duszność, krwioplucie, zaburzenia psychiczne, są szczególnie dotkliwe. U osób niepalących i biernie narażanych 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, w przebiegu leczenia chemioterapią i radioterapią, ale także w 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 skutkach ubocznych 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 [27].

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 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 [21].

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 [18, 33, 38], przy czym istnieje tendencja do zachorowań u młodszych chorych w przypadku ALK+ NDRP (mediana wieku wynosi 52 lata) [34], a zatem osób wciąż aktywnych zawodowo.

Objawy choroby (np. duszność, krwioplucie, 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. Monitorowanie choroby oraz 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 Krajowego Rejestru Nowotworów [21] dotyczących zachorowalności i umieralności wśród chorych dorosłych (od 20 r.ż.⁶) 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 [19, 33]. Z kolei liczbę nowych zachorowań oraz zgonów w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym obliczono na podstawie informacji

⁶ Dane w KRN 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.

wskazujących, że udział NDRP w III i IV stopniu zaawansowania wynosi od 60% do 75% 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 NDRP⁷ [33, 38, 29].

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe obliczenia [21, 19, 29, 33, 38].

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	7 487-9 359	11 221-14 027	225-468	337-701
K	7 322		6 224		3 734-4 668		112-233	
Umieralność								
M	15 827	23 221	13 453	19 700	8 072-10 090	11 820-14 775	242-505	354-739
K	7 349		6 247		3 748-4 685		112-234	

Na podstawie wyżej przedstawionych oszacowań można przyjąć, że w 2014 roku rozpoznano około 337-701 nowych zachorowań na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z rearanżacją genu *ALK*. Natomiast w tym samym roku zgon stwierdzono u około 354-739 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 NDRP w Polsce przedstawionych w postaci wskaźnika chorobowości. W związku z tym wykorzystano możliwość jego oszacowania na podstawie wielkości wskaźnika zachorowalności oraz danych dotyczących czasu przeżycia chorych.

⁷Liczbę chorych na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca pomnożono przez 0,85, a następnie uzyskany wynik pomnożono przez 0,60 i 0,75 oraz 0,03 i 0,05.

Zakładając, że w Polsce rocznie NDRP miejscowo zaawansowany oraz z przerzutami odległymi rozpoznawany jest u 11 221 do 14 027 osób (Tabela 5.), co oznacza, że zachorowalność w przeliczeniu na 100 tys. osób wynosi ok. 29-36, uwzględniając dane z Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące liczby mieszkańców w 2014 roku [15]), a uśredniony czas przeżycia tych chorych na podstawie danych z przeglądu systematycznego *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 2010* [25] oraz badania *Kukulska 2009* [23] wynosi 0,67 roku (8 miesięcy), to wskaźnik chorobowości będzie zawierał się w przedziale od 7 518 do 9 398 osób.

[REDACTED]

Zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w Analizie weryfikacyjnej dla leku Xalkori® [2] szacuje się, że w Polsce liczba chorych kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem wynosi około 100 chorych. Należy zatem przyjąć, że liczba chorych, którzy będą kwalifikować się do terapii certynibem będzie jeszcze niższa. [REDACTED]

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

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

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 wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zaawansowanego ALK+ NDRP. Z powodu dużego stopnia ogólności wytycznych zdecydowano o przedstawieniu zaleceń dotyczących leczenia w ramach co najmniej 2. linii leczenia. W przypadku braku informacji dotyczących leczenia ALK+ NDRP, wytyczne zostały przedstawione dla szerszej populacji (chorzy na zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP w co najmniej 2. linii leczenia, niezależnie od obecności rearanżacji w genie ALK). W ramach analizy zagraniczne wytyczne ograniczono do roku 2014, aby ograniczyć wyszukiwanie do najbardziej aktualnych dokumentów (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 co najmniej 2. linii leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
ASCO	2017/2015 [41,42]	Leczenie systemowe zaawansowanego NDRP
NCCN	2017 [49]	Leczenie NDRP
CCO	2016 [44]	Leczenie systemowe zaawansowanego NDRP
ESMO	2016 [46]	Leczenie przerzutowego NDRP
ESMO	2015 [45]	Leczenie miejscowo zaawansowanego NDRP
SEOM	2015 [54]	Leczenie NDRP
SIGN	2014 [55]	Leczenie raka płuca

⁸ ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; SIGN, ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej; SEOM, ang. *Servicio de Oncología Médica* – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; CCO, ang. *Cancer Care Ontario* – kanadyjska agencja rządu prowincji Ontario odpowiedzialna za rozwijanie opieki nad chorymi na raka;

Wytyczne polskie

Organizacja ⁹	Rok wydania	Cel
Grupa polskich ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii	2014 [47]	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 w co najmniej 2. linii leczenia powinna być indywidualnie dobierana do chorego, z uwzględnieniem w szczególności stanu sprawności ocenianego w skali ECOG, typu histologicznego raka, jego podłoża molekularnego oraz stosowanych terapii w ramach wcześniejszych linii leczenia.

U wszystkich chorych w zaawansowanym stadium choroby zaleca się podawanie BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające) oraz leczenia paliatywnego. Mogą być one stosowane równolegle ze standardowym postępowaniem. W ramach leczenia paliatywnego najczęściej wskazuje się na zastosowanie radioterapii paliatywnej (np. u chorych z objawowymi przerzutami do kości czy mózgu). Chorym można również zaproponować leczenie w ramach udziału w badaniach klinicznych.

Jednocześnie wytyczne ESMO 2016 rekomendują podawanie kryzotynibu, jeśli lek ten nie był wcześniej stosowany. U chorych, którzy nie tolerują kryzotynibu lub w czasie terapii tym lekiem doświadczyli progresji choroby zaleca się podawanie certynibu. Według wytycznych NCCN 2017, w drugiej linii leczenia, kryzotynib należy kontynuować u chorych w przypadku progresji bezobjawowej po leczeniu kryzotynibem, chorych z przerzutami do mózgu lub pojedynczymi zmianami. Alternatywnymi opcjami terapeutycznymi są: terapia miejscowa, a w przypadku chorych bezobjawowych lub z przerzutami do mózgu również leczenie certynibem, alektynibem lub brygatynibem. U chorych z wieloogniskowymi przerzutami po progresji w czasie leczenia kryzotynibem należy rozważyć zastosowanie certynibu, alektynibu¹⁰ lub brygatynibu lub też innych opcji terapeutycznych odpowiadających 1 linii

⁹ PUO, Polska Unia Onkologii

¹⁰ Alektynib jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem. Obecnie lek ten nie jest refundowany w Polsce

leczenia gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego. Leczenie certynibem po progresji w czasie leczenia kryzotynibem (lub w przypadku nietolerancji) zalecają także wytyczne wydane przez SEOM 2015 oraz CCO 2016.

Polskie wytyczne są zgodne z wytycznymi zagranicznymi i wskazują, iż w 2. linii leczenia u chorych z rearanżacją genu ALK po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, skuteczność wykazuje leczenie kryzotynibem. Ponadto u chorych w dobrym stanie ogólnym oraz bez utrzymujących się powikłań spowodowanych przez wcześniejsze leczenie, można rozważyć podanie chemioterapii (w monoterapii o charakterze paliatywnym) z wykorzystaniem docetakselu, erlotynibu lub pemetreksedu. Dodatkowo wskazano, iż stosowanie innych leków cytotoksycznych nie ma uzasadnienia. W polskich wytycznych nie jest wspomniany certynib, jednak wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż w chwili wydania wytycznych certynib nie był jeszcze zarejestrowany.

Polska Grupa Ekspertów 2014 nie zaleca stosowania chemioterapii w 3. linii leczenia, natomiast wytyczne PUO 2013 w ramach 3. linii leczenia u chorych w dobrym stanie sprawności, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR, wskazują na możliwość zastosowania erlotynibu lub gefitynibu (leki te nie są jednak stosowane w przypadku rearanżacji w genie ALK).

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 rearanzacją genu *ALK* w co najmniej 2. linii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zaawansowanie choroby	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/sił a dowodu
Zagraniczne wytyczne kliniczne				
ASCO 2017/2015	IV stopień zaawansowania NDRP	2. linia leczenia	U chorych rearanzacją genu <i>ALK</i> z progresją choroby po zastosowaniu kryzotynibu można podać chemioterapię lub certynibem.	Wysoka (chemioterapia) /umiarkowana (certynib)
		3. i kolejne linie leczenia	Chorym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii w ramach II linii leczenia, ze stanem sprawności 0-3, którzy nie otrzymywali w przeszłości erlotynibu lub gefitynibu zaleca się terapię erlotynibem. W IV linii leczenia należy rozważyć udział chorego w badaniu klinicznym lub kontynuację BSC.	
NCCN 2017	NDRP	2. linia leczenia	W przypadku progresji bezobjawowej po leczeniu kryzotynibem u chorych bezobjawowych należy rozważyć terapię miejscową, kontynuować leczenie kryzotynibem lub rozpocząć leczenie certynibem (jeśli wcześniej nie stosowano), alektynibem lub brygatynibem. W przypadku chorych z przerzutami do mózgu należy rozważyć terapię miejscową oraz kontynuować leczenie kryzotynibem bądź rozpocząć leczenie certynibem, alektynibem lub brygatynibem. U chorych z pojedynczą zmianą należy rozważyć terapię miejscową lub kontynuować leczenie kryzotynibem, certynibem lub alektynibem. U chorych z wielogniskowymi przerzutami należy rozważyć zastosowanie certynibu, alektynibu lub brygatynibu lub też innych opcji terapeutycznych odpowiadających 1 linii leczenia gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego.	2A
		3. linia leczenia	Trzecią linię leczenia zaleca się u chorych z progresją bezobjawową lub z przerzutami do mózgu. Jest ona tożsama z 1. linią leczenia chorych z ekspresją genu <i>PD-L1</i> na poziomie powyżej 50%, lub z 1. linią leczenia chorych na gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego.	2A
CCO	Zaawansowany (IIIB i IV) NDRP	2. linia leczenia	W przypadku progresji po leczeniu kryzotynibem można zaoferować zastosowanie chemioterapii lub certynibu.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zaawansowanie choroby	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
ESMO 2016	IV stopień zaawansowania NDRP	2. linia leczenia	Kryzotynib, jeśli nie był wcześniej stosowany.	A/I
			Certynib, jeśli chory nie toleruje kryzotynibu lub w trakcie jego stosowania nastąpiła progresja choroby.	A/III
ESMO 2015 [45]	Miejscowo zaawansowany (IIIA i IIIB) NDRP	Brak wskazanej linii leczenia	Opcję terapeutyczną stanowi chemioradioterapia. Zaleca się podawanie chemioterapii opartej na cisplatynie oraz radioterapię w dawkach 60-66 Gy 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 sekwencyjowanej chemioterapii indukcyjnej, a następnie definitywnej radioterapii.	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]	IV stopień zaawansowania NDRP	2. linia	Terapia kryzotynibem, jeśli nie był wcześniej stosowany.	A/I
		3. i kolejne linie leczenia	W przypadku progresji po II linii leczenia lub nietolerancji kryzotynibu stosować leczenie certynibem. Należy także rozważyć wdrożenie chemioterapii opartej na platynach.	B/II
SIGN 2014 [55]	Zaawansowany NDRP	2. linia leczenia	U chorych na nawrotowego NDRP, ze stanem sprawności 0-2, uprzednio leczonych z zastosowaniem schematu chemioterapeutycznego: gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, winorelbina, należy rozważyć docetaksel lub erlotynib w monoterapii. U chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP, uprzednio leczonych z zastosowaniem schematu chemioterapeutycznego: gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, winorelbina, należy rozważyć pemetreksed.	A
	Miejscowo zaawansowany (IIIA i IIIB) NDRP	Leczenie paliatywne lub brak wskazanej linii	U chorych objawowych (objawy w rejonie klatki piersiowej) niekwalifikujących się do radioterapii radykalnej, należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ radioterapię frakcyjną, radioterapię w wysokich dawkach lub paliatywną (tj. 39 Gy w 13 frakcjach) – chorzy z dobrym stanem sprawności; ⊗ radioterapię paliatywną – chorzy ze złym stanem sprawności. 	A chyba, że wskazano inaczej (B)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zaawansowanie choroby	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	IV stopień zaawansowania NDRP	leczenia	U chorych z objawowymi przerzutami do kości należy zastosować radioterapię paliatywną (w pojedynczej frakcji w dawce 8 Gy). Można także rozważyć leczenie bisfosfonianami (B).	
			Chorym z pojedynczym przerzutem do mózgu należy zaproponować resekcję zmian nowotworowych połączonej z radioterapią adjuwantową.	
	NDRP	Wszyscy chorzy na raka płuca powinni mieć możliwość rozpoczęcia leczenia paliatywnego (B).	B	
Polskie wytyczne kliniczne				
Grupa Ekspertów 2014 [47]	Zaawansowany NDRP	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>	b/d
		3. i kolejne linie leczenia	Nie zaleca się stosowania chemioterapii w III linii leczenia.	
		Brak wskazanej linii leczenia	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.	
		Miejscowo zaawansowany	Brak wskazanej	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zaawansowanie choroby	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/sił a dowodu
	(IIIA i IIIB) NDRP	linii leczenia	<p>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 możliwe krótkiej przerwy (2-3 tygodnie) pomiędzy zakończeniem chemioterapii i rozpoczęciem radioterapii. Bezpośrednio przed rozpoczęciem radioterapii konieczna jest ponowna ocena zasięgu nowotworu.</p>	
PUO 2013 [53]	IV stopień zaawansowania NDRP	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 – dobową dawką 500 mg, u chorych z rearanżacją genu ALK. <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	<p>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.</p>	
		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; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zaawansowanie choroby	Linia leczenia	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
			<p>⊗ BSC.</p> <p>Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej oraz od preferencji chorego.</p>	

NCCN 2017

Poziom rekomendacji:

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

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 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.*, [26] 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 kryzotynib (populacja docelowa dotyczy chorych po zastosowaniu kryzotynibu).

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, oktreatyd, paklitaksel, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina [26].

[Redacted content]

Szczegółowe wyniki badania ankietowego zostały przedstawione w modelu do analizy ekonomicznej.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Mimo znacznego postępu leczenia, rak płuca pozostaje jednym z nowotworów najczęściej prowadzących do zgonów. Rak niedrobnokomórkowy stanowi ok. 85% wszystkich typów raka płuca, a ok. 40% chorych z tym nowotworem jest w zaawansowanym stadium 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 [16]. 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 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 refundowany jest kryzotyrib, jednak po progresji w czasie leczenia tym lekiem lub stwierdzenia nietolerancji, chorzy są pozbawieni realnej opcji leczenia.

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, u których choroba postępuje w trakcie lub krótko po leczeniu z użyciem kryzotyribu, mają obecnie bardzo ograniczone możliwości leczenia i w związku z tym duże zapotrzebowanie na leczenie z przyczyn medycznych. Dostępne dowody były wystarczające do wykazania, że stosowanie leku w tych warunkach może być korzystne, choć wówczas badanie *ASCEND-5* nie było jeszcze opublikowane. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania, działania niepożądane związane ze stosowaniem certynibu były zasadniczo możliwe do kontrolowania. Lek Zykadia[®] został warunkowo dopuszczony do obrotu, co oznacza to, że będą gromadzone dodatkowe informacje na jego temat. W dniu 26 lipca 2017 r. pozwolenie warunkowe zmieniono na pełne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu [14].

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 [10].

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[®] [9] 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 wskazanie	Produkt leczniczy Zykadia [®] jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP, wcześniej leczonych

¹¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>kryzotyningiem.</p> <p>W monoterapii wskazany jest także w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<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 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 odstęp QTc; ⊗ Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi oraz

	<p>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);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 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 niemierności 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 pacjentów 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).
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Certynib nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p>Dodatkowe informacje</p>	<p>Produkt leczniczy Zykadia® oznaczony jest w ChPL czarnym trójkątem. Będzie on dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p>

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania certynibu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹² wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 6 dokumentów, spośród których AWSMG 2015 został potraktowany łącznie z dokumentem NICE 2016.

Lek	Organizacja ¹³	Rok wydania
Certynib	NICE (oraz AWSMG)	2016 [50] i 2015 [43]
	PBAC	2016 [51]
	SMC	2015 [56]
	HAS	2015 [48]
	pCODR	2017 [52]

Zagraniczne organizacje wydały 5 dokumentów, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania certynibu w leczeniu dorosłych chorych na NDRP z rearanzacją genu ALK. Wszystkie były pozytywne.

Natomiast w dokumencie wydanym w 2015 roku przez AWSMG podano jedynie informację, że produkt został wyłączony z oceny ze względu na fakt oceny leku przez NICE (rekomendacja NICE została wydana w 2016 roku).

¹²nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹³ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków; fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Pan-Canadian Oncology Drug Review* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CER	NICE 2016	Pozytywna	Dorośli, chorzy na NDRP z rearanżacją genu ALK, leczeni wcześniej kryzotynibem, tylko jeżeli producent dostarczy lek po niższej cenie, zgodnie z planem dostępu chorych do leczenia.	CER jest lekiem skutecznym i efektywnym kosztowo w ramach wypracowanego dla chorych programu. Pozytywna rekomendacja argumentowana jest ponadto niezaspokojoną potrzebą niewielkiej grupy chorych, u których rokowanie jest niekorzystne oraz u których nie jest dostępna żadna alternatywna opcja terapeutyczna. Oceny leku dokonano na podstawie danych z dwóch wielośrodkowych badań jednoramiennych ASCEND-1 i ASCEND-2. W badaniach tych nie uwzględniono grup kontrolnych. W związku z tym, celem oceny skuteczności certynibu względem BSC wykonano porównanie pośrednie na podstawie badań ASCEND-1 i ASCEND-2 i badania retrospektywnego (Ou 2014 ¹⁴), w którym oceniano BSC.
	PBAC 2016	Pozytywna	Chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP w trakcie progresji.	CER jest skuteczny i stanowi terapię u chorych z niezaspokojoną potrzebą leczniczą oraz wykazuje niewielką toksyczność u chorych z przerzutowym NDRP leczonych uprzednio kilkoma schematami. CER może znacznie poprawić jakość życia chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK w porównaniu z chemioterapią.
	SMC 2015	Pozytywna	Dorośli, chorzy na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu ALK, leczeni wcześniej kryzotynibem.	CER jest skuteczny oraz charakteryzuje się przewidywalnymi i poddającymi się leczeniu działaniami niepożądanymi. Rekomendacja uwzględnia korzyści wynikające ze stosowania CER w ramach wypracowanego programu lekowego, który zwiększa opłacalność stosowania CER. Oceny leku dokonano na podstawie danych z wielośrodkowych badań jednoramiennych: ASCEND-1 i ASCEND-2. Wykonano także porównanie pośrednie certynibu wobec BSC i chemioterapii układowej. Stosowanie certynibu wiązało się ze zwiększeniem przeżycia całkowitego w stosunku do komparatorów.

¹⁴ Ou S. Jänne P., Bartlett C. i in, *Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC*, Ann Oncol (2014) 25 (2): 415-422. D

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	HAS 2015	Pozytywna	Dorośli, chorzy na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu ALK, leczeni wcześniej kryzotynibem.	Skuteczność CER w trzeciej linii leczenia w populacji docelowej została potwierdzona w badaniu bez grupy kontrolnej. Oczekiwane są badania kliniczne porównujące skuteczność CER względem chemioterapii.
	pCODR 2017	Pozytywna	Chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, którzy nie tolerują kryzotynibu lub doświadczyli progresji choroby podczas jego stosowania.	CER zapewnia korzyści kliniczne w leczeniu chorych na AKL- pozytywnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, którzy nie tolerują kryzotynibu lub doświadczyli progresji choroby podczas jego stosowania. Jest to efektywna, doustna terapia po progresji po leczeniu kryzotynibem, która nie powoduje pogorszenia jakości życia chorych. Oceny leku dokonano na podstawie danych z badania klinicznego <i>ASCEND-5</i> . Było to badanie randomizowane z grupą kontrolną. Interwencją kontrolną była chemioterapia. Stosowanie CER przyczyniło się do wydłużenia PFS w stosunku do komparatora. Stosowanie CER wiązało się z wystąpieniem możliwych do kontrolowania zdarzeń niepożądanych. Rekomendowane jest finansowanie CER w monoterapii.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁵ wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania certynibu w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dla tego leku.

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* [31] 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) [37] 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 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 brak jest substancji stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem (leki finansowane w ramach programów nie będą zatem stanowiły komparatora dla certynibu w rozpatrywanej populacji docelowej).

¹⁵ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Ze względu na duży stopień ogólności wytycznych w zakresie terapii rekomendowanych w etapach leczenia dalszych niż druga linia, w których potencjalnie może być refundowany certynib, wywnioskowano, że brak jest określonego schematu leczenia, który można by uznać za standard postępowania w populacji docelowej. Dlatego też zdecydowano o przeprowadzeniu badania ankietowego, które wskazałoby aktualną praktykę kliniczną w Polsce w odniesieniu do analizowanej populacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych klinicznych (m.in. NCCN) oraz zapisami *ChPL Alecensa*® [5], jako potencjalny komparator dla certynibu należy rozważyć także lek zalecany w ramach terapii celowanej tj. alektynib. Obecnie jednak lek ten nie jest jednak objęty finansowaniem ze środków publicznych w Polsce (nie stanowi zatem komparatora dla CER w rozpatrywanej populacji chorych).

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu zaawansowanego ALK+ NDRP (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla certynibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, jest **chemioterapia z lub bez BSC**, w tym:

- ⊕ **gemcytabina;**
- ⊕ **winorelbina;**
- ⊕ **pemetreksed;**
- ⊕ **docetaksel.**

5.1. Komparatory – gemcytabina, winorelbina, docetaksel, pemetreksed

Opis **chlorowodoru gemcytabiny** opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcitabine Actavis*® [7]. Produkt ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 grudnia 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Actavis Group PCT ehf. *Gemcitabine Actavis*® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 40 mg gemcytabiny w 1 ml koncentratu.

Charakterystyka **winorelbiny** została wykonana w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Navirel*® [8]. Produkt leczniczy Navirel® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 15 marca 2006 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Medac. Produkt leczniczy Navirel® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (10 mg/ml) [8].

Opis **pemetreksedu** przedstawiono na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Alimta* [4]. Produkt ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 września 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland B.V. Produkt jest dostępny w dawce 100 i 500 mg w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Opis **docetakselu** przedstawiono na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Docetaxel Accord*® [6]. Produkt ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 22 maja 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Accord Healthcare Limited. Produkt jest dostępny w dawce 20 mg/ml w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 9.
Charakterystyka produktów leczniczych Gemcitabine Actavis®, Navirel®, Alimta® oraz Docetaxel Accord®

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis®)	Winorelbina (Navirel®)	Pemetreksed (Alimta®)	Docetaksel (Docetaxel Accord®)
Kod ATC	Analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC05.	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, alkaloidy barwinka, kod ATC: L01CA04.	Analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04	Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, kod ATC: L01CD 02
Działanie leku	Chlorowodorek gemcytabiny jest antymetabolitem pirymidyny. Gemcytabina jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do czynnych nukleozydów difosforanu i trifosforanu. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny wynika z zahamowania syntezy DNA (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy) i opiera się na dwóch mechanizmach działania difosforanu i trifosforanu. Pierwszy z nich hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstania trifosforanów deoksynukleozydów, wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu zmniejsza ogólne stężenie deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie trifosforanów deoksynukleozydów. Drugi z nich, trifosforan, konkuruje z	Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się w sposób preferencyjny z mikrotubulami mitotycznymi, dopiero przy wysokich stężeniach wpływając na mikrotubule aksonalne. Winorelbina hamuje mitozę w fazie G2-M, czego efektem jest śmierć komórki w interfazie lub podczas kolejnej mitozy.	Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek. W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej, reduktazy dihydrofolanowej i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego, czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie <i>de novo</i> nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące syntazę tymidylową i formylotransferazę rybonukleotydu	Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym przez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowania ich rozpadu, co prowadzi do znacznego zmniejszenia ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Docetaksel przerywa sieć mikrotubuli, która jest niezbędna do czynności życiowych komórki w fazie mitozy i interfazy.

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis [®])	Winorelbina (Navirel [®])	Pemetreksed (Alimta [®])	Docetaksel (Docetaxel Accord [®])
	<p>trifosforanem deoksynukleozydu o wbudowywanie w nić DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).</p> <p>Ponadto niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. W rezultacie zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego trifosforanu deoksynukleozydu nasila wbudowywanie trifosforanu w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd. Po przyłączeniu następuje znaczące i całkowite zahamowanie syntezy (maskowane zakończenie łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znany jako apoptoza.</p>		<p>glicynamidowego. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.</p>	
Zarejestrowane wskazania	<p>Produkt leczniczy Gemcitabine Actavis[®] jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca – w skojarzeniu z cisplatyną w pierwszym rzucie choroby; można rozważyć stosowanie w monoterapii u chorych w podeszłym wieku lub u 	<p>Produkt leczniczy Navirel[®] jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niedrobnokomórkowego raka płuca (w III lub IV stopniu zaawansowania); ⊕ przerzutowym raku piersi (w IV stopniu zaawansowania), u których chemioterapia obejmująca antybiotyki antracyklinowy i taksany zakończyła się niepowodzeniem lub nie jest właściwa (monoterapia). 	<p>Produkt leczniczy Alimta[®] jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z cisplatyną jako leczenie pierwszego rzutu u chorych w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa; ⊕ niedrobnokomórkowego raka płuca w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u chorych w 	<p>Produkt leczniczy Docetaxel Accord[®] wskazany jest w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ w monoterapii po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii; w skojarzeniu z cisplatyną u chorych

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis®)	Winorelbina (Navirel®)	Pemetreksed (Alimta®)	Docetaksel (Docetaxel Accord®)
	<p>chorych o stanie sprawności 2;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego w skojarzeniu z cisplatyną; ⊗ miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka gruczołowego trzustki; ⊗ miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nabłonkowego raka jajnika – w skojarzeniu z karboplatiną po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu opartym na związkach platyny, które wystąpiło po okresie wolnym od nawrotu trwającym co najmniej 6 miesięcy; ⊗ nawrotu miejscowego raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego lub przerzutowego raka piersi w przypadku nawrotu po chemioterapii uzupełniającej lub przedoperacyjnej (wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że były przeciwwskazania kliniczne do ich stosowania) – w skojarzeniu z paklitakselem. 		<p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niedrobnokomórkowego raka płuc w monoterapii jako leczenie drugiego rzutu u chorych w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa; ⊗ nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej w skojarzeniu z cisplatyną u nieleczonych wcześniej chemioterapią. 	<p>na nieresekcyjnego NDRP, którzy nie otrzymali poprzedniej chemioterapii w tym wskazaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> * w w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem w leczeniu uzupełniającym u chorych z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych; w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u chorych, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu; w monoterapii w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis [®])	Winorelbina (Navirel [®])	Pemetreksed (Alimta [®])	Docetaksel (Docetaxel Accord [®])
				<p>(poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący);</p> <ul style="list-style-type: none"> * w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi z przerzutami u chorych, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów; w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii (poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny); * w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu chorych z niezależnym od hormonów rakiem gruczołu krokowego z przerzutami;

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis®)	Winorelbina (Navirel®)	Pemetreksed (Alimta®)	Docetaksel (Docetaxel Accord®)
				<ul style="list-style-type: none"> ⊕ w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu gruczolakeraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakeraka wpustu żołądka u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów; ⊕ w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu indukcyjnym chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko dla populacji docelowej)</p>	<p><u>Monoterapia:</u> Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000 mg/m² pc. podawana w 30-minutowej infuzji. Leczenie należy powtarzać raz na tydzień przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności występującego u chorego, można dokonać zmniejszenia dawki w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu.</p> <p><u>Terapia skojarzona:</u> Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 250 mg/m² pc. podawana w 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od stopnia toksyczności występującego u</p>	<p>Wyłącznie podanie dożylne po odpowiednim rozcieńczeniu. Podanie dooponowe winorelbiny może zakończyć się zgonem. Winorelbina jest zwykle podawana w dawce 25-30 mg/m² powierzchni ciała (pc.) raz w tygodniu. Jeśli winorelbina jest stosowana w skojarzeniu z innymi cytostatykami, dokładną jej dawkę określa stosowany protokół leczenia Winorelbine można podawać w powolnym wstrzyknięciu (trwającym 6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20-50 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do wstrzykiwań lub roztworu glukozy o stężeniu 5% (w/v) przeznaczonego do wstrzykiwań albo w krótkim wlewie (trwającym 20-30 minut) po</p>	<p>W przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.</p>	<p>Jeśli nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg 2 razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów. Docetaksel podaje się w postaci 1-godzinnej wlewu, raz na 3 tygodnie. U chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania to docetaksel</p>

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis®)	Winorelbina (Navirel®)	Pemetreksed (Alimta®)	Docetaksel (Docetaxel Accord®)
	chorego, można dokonać zmniejszenia dawki w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu. Cisplatynę stosowano w dawkach między 75-100 mg/m ² pc. raz na 3 tygodnie.	rozcieńczeniu w 125 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczanego do wstrzykiwań lub roztworu glukozy o stężeniu 5% (w/v) przeznaczanego do wstrzykiwań. Zawsze po zakończeniu podawania winorelbiny należy podać co najmniej 250 ml roztworu soli fizjologicznej we wlewie w celu przepłukania żyły. Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m ² pc. Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.		w dawce 75 mg/m ² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m ² pc. przez 30 - 60 minut. U chorych po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m ² pc. docetakselu w monoterapii.
Warunki, w jakich oceniana technologia jest dostępna lub refundowana	Opieka wysokospecjalistyczna	Opieka wysokospecjalistyczna	Opieka wysokospecjalistyczna	Opieka wysokospecjalistyczna
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.	Winorelbina powinien przygotowywać do stosowania i podawać wyłącznie odpowiednio przeszkolony personel. Winorelbina należy podawać pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu cytostatyków.	Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.	Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu cytotoksycznych produktów leczniczych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ szczególne grupy chorych: chorzy z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, chorzy w podeszłym wieku, dzieci i młodzież; ⊗ mężczyznom leczonym 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku znacznego upośledzenia czynności wątroby, a szczególnej ostrożności w przypadku chorych z dodatnim 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ pemetreksed może wywoływać mielosupresję; ⊗ wszystkim chorym należy zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B12 w celu ograniczenia działań 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ szczególne grupy chorych: chorzy z zaburzeniami czynności wątroby, dzieci i młodzież, chorzy w podeszłym wieku; ⊗ w trakcie leczenia

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis®)	Winorelbina (Navirel®)	Pemetreksed (Alimta®)	Docetaksel (Docetaxel Accord®)
nowi	<p>gemcytabiną zaleca się, aby nie planowali posiadania potomstwa w trakcie leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu oraz przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia z uwagi na możliwość wystąpienia bezpłodności na skutek leczenia gemcytabiną;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ podczas leczenia gemcytabiną należy przerwać karmienie piersią; ⊕ nie należy stosować gemcytabiny w okresie ciąży. 	<p>wywiadem w kierunku choroby niedokrwiennej serca;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ mężczyznom leczonym winorelbina zaleca się niepiłodzenie potomstwa w okresie leczenia oraz w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu, ze względu na ryzyko spowodowania przez winorelbina nieodwracalnej niepiłodności zaleca się przed rozpoczęciem jej przyjmowania zasięgnięcie porady dotyczącej oddania nasienia do banku nasienia; ⊕ przed rozpoczęciem leczenia winorelbina karmienie piersią należy przerwać; ⊕ silne inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4 należy podawać z zachowaniem ostrożności; ⊕ w przypadku wystąpienia duszności chorzy leczeni ambulatoryjnie powinni skontaktować się z lekarzem; ⊕ kobiety w ciąży powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez trzy miesiące po jego zakończeniu, a jeśli zajdą w ciążę powinny poinformować o tym swojego lekarza. 	<p>niepożądanych związanych z leczeniem;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem); ⊕ nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z kliresem kreatyniny poniżej 45 ml/min; ⊕ chorzy z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu; ⊕ u chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, należy przerwać stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu; ⊕ po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek; ⊕ należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w 	<p>docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni, przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz zaleca się, aby mężczyźni otrzymujący docetaksel nie zostali ojcami w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia oraz przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.</p>

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis [®])	Winorelbina (Navirel [®])	Pemetreksed (Alimta [®])	Docetaksel (Docetaxel Accord [®])
			<p>trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ przed podaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną należy podać choremu leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości; ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych; Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku gdy pemetreksed był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. ⊗ nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych ⊗ zaleca się, aby mężczyźni dojrzałego płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 mies. po jego zakończeniu. ⊗ zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzeźliwość seksualną; ⊗ kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem; ⊗ u chorych poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. 	
<p>Niezbędne monitorowanie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w okresie leczenia winorelbina należy uważnie monitorować 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ podczas leczenia docetakselem zaleca się

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis®)	Winorelbina (Navirel®)	Pemetreksed (Alimta®)	Docetaksel (Docetaxel Accord®)
<p>stosowania technologii</p>	<p>wykonywać okresowe badanie podmiotowe chorego oraz badania czynności nerek i wątroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy okresowo przeprowadzać ocenę wyników badań laboratoryjnych czynności nerek i wątroby (w tym badań wirusologicznych); <p><u>Najczęściej raportowane (tj. bardzo często) zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leukopenia (D72.9); ⊗ neutropenia (D70.4); ⊗ zahamowanie czynności szpiku (kategoria ICD-10 nieokreślona); ⊗ trombocytopenia (D47.3); ⊗ niedokrwistość (D64.9); ⊗ zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i ALAT) i fosfatazy alkalicznej; ⊗ duszność (R06.0); ⊗ nudności i wymioty (R11); ⊗ alergiczne reakcje skórne z towarzyszącym świądem (L29); ⊗ łysienie (L63.1); ⊗ krwimocz (R31); ⊗ białkomocz (R80.3); ⊗ obrzęki lub obrzęki obwodowe (R60); ⊗ objawy grypopodobne: gorączka (R50.9), ból głowy (R51), dreszcze (R50.0), ból mięśni (M79.1), osłabienie 	<p>parametry hematologiczne (stężenie hemoglobiny oraz liczbę leukocytów, granulocytów i płytek krwi przed każdym nowym wstrzyknięciem);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby zaleca się zastosowanie środka ostrożności w postaci zmniejszenia dawki do 20 mg/m² pc. i uważnego monitorowania parametrów hematologicznych; ⊗ w przypadku pojawienia się u chorych objawów wskazujących na zakażenie, należy niezwłocznie przeprowadzić stosowną diagnostykę. <p><u>Najczęściej raportowane (tj. bardzo często) zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mielosupresja prowadząca głównie do neutropenii (kategoria ICD-10 nieokreślona); ⊗ neutropenia (D70.4); ⊗ niedokrwistość (D64.9); ⊗ zaburzenia neurologiczne (G99): zniesienie głębokich odruchów ścięgnistych, osłabienie siły mięśniowej w kończynach dolnych; ⊗ zaparcia (K59.0); ⊗ nudności i wymioty (R11); ⊗ zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (K12); ⊗ zapalenie przełyku (K20); ⊗ zwiększenie aktywności 	<p>objawy mielosupresji.</p> <p><u>Najczęściej raportowane (tj. bardzo często) zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmniejszone stężenie hemoglobiny (D58.21); ⊗ nudności (R11); ⊗ jadłowsręć (F50.1); ⊗ znużenie (R53.5). 	<p>częste wykonywanie badania morfologii krwi;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia; ⊗ należy dokładnie obserwować, czy u chorego nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego, ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu; ⊗ należy dokładnie monitorować chorych, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów takie jak wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze; ⊗ w przypadku wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego, chorych należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu; ⊗ u chorych z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne; ⊗ jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4,

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis®)	Winorelbina (Navirel®)	Pemetreksed (Alimta®)	Docetaksel (Docetaxel Accord®)
	<p>(R53.2), brak łaknienia (R63.01);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kaszel (R05); ⊗ zapalenie błony śluzowej nosa (J00.4); ⊗ złe samopoczucie (R53); ⊗ potliwość (R61); ⊗ trudności z zasypianiem (F51.0). 	<p>parametrów czynnościowych wątroby (R94.5): zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ łysienie (L63.1); ⊗ osłabienie (R53.2); ⊗ zmęczenie (R53); ⊗ gorączka (R50.9); ⊗ dolegliwości bólowe w różnych lokalizacjach (R52): ból w klatce piersiowej, ból w miejscu guza nowotworowego; ⊗ reakcje w miejscu podania (T88.71): rumień, palący ból, zmiana zabarwienia żyły i miejscowe zapalenie żyły. 		<p>należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną chorego i dostosować odpowiednią dawkę docetakselu do leczenia z silnym inhibitorem CYP3A4.</p> <p><u>Najczęściej raportowane (tj. bardzo często) działania niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ neutropenia (D70.4); ⊗ niedokrwistość (D764.9); ⊗ trombocytopenia (D47.3); ⊗ zakażenia (A49.9, B34.9, B49); ⊗ brak łaknienia (R63.01); ⊗ obwodowa neuropatia czuciowa (G62.0); ⊗ biegunka (A07.922); ⊗ nudności i wymioty (R11); ⊗ zapalenie jamy ustnej (K12); ⊗ łysienie (L63.1); ⊗ odczyny skórne; ⊗ astenia (R54.31); ⊗ zatrzymanie płynów (R60.91); ⊗ ból (R52.9).
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na raka płuca (ICD-10: C34) Poziom odpłatności: bezpłatnie</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</p>	<p>W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na raka płuca (ICD-10: C34) Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>

Komparator	Chlorowodorek gemcytabiny (Gemcitabine Actavis [®])	Winorelbina (Navirel [®])	Pemetreksed (Alimta [®])	Docetaksel (Docetaxel Accord [®])
			platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii); Poziom odpłatności: bezpłatnie	

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 w przypadku braku możliwości porównania z komparatorami, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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 i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi 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 [31] oraz zasadami przedstawionymi

w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [17].

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 z winorelbina, gemcytabiną, pemetreksedem lub docetakselem.

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

Jak wskazano w rozdziale 4, w aktualizacji *ChPL Zykadia[®]* [9] 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[®]* [9] wskazano, iż skuteczność produktu leczniczego Zykadia[®] podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w wielośrodkowym, otwartym badaniu mającym na celu ustalenie optymalnej dawki leku (*ASCEND-8*) [12]. Do badania włączano dorosłych chorych na ALK-dodatniego NDRP, uprzednio nieleczonych z powodu choroby przerzutowej lub u których zastosowano uprzednio kryzotyrib. 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)¹⁶. 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 kryzotyribem 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.

Jak podkreślono w *ChPL Zykadia[®]* [9] 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

¹⁶ Oceniano również dawkę 600 mg podawaną wraz z posiłkiem

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% chorych.

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 zbliżony¹⁷.

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.

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

¹⁷ 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

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 ALK¹⁸-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca (NDRP), wcześniej leczeni kryzotynibem;
- ⊗ **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** (stanowiące aktualną praktykę kliniczną i refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii):
 - ⊗ gemcytabina (dawkowanie dowolne);
 - ⊗ winorelbina (dawkowanie dowolne);
 - ⊗ pemetreksed (dawkowanie dowolne);
 - ⊗ docetaksel (dawkowanie dowolne).
- ⊗ **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, profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:**
 - ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
 - ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
 - ⊗ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
 - ⊗ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

¹⁸ ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla certynibu istnieje badanie randomizowane *ASCEND-5*, w którym certynib porównano z grupą otrzymującą docetaksel lub pemetreksed. Badanie to może zatem stać się podstawą analizy porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto, odnaleziono kilka badań jednoramiennych, w tym dwa badania eksperymentalne *ASCEND-1* oraz *ASCEND-2* i badania obserwacyjne.

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, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – 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 wcześniej leczonych kryzotyribem.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Zykadia[®] względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia*

¹⁹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

12 maja 2011 r. o refundacji leków [37] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [31].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora 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 wykonany *de novo*, w którym uwzględniono wyniki porównania badań jednoramiennych dla certynibu względem gemcytabiny, winorelbiny, pemetreksedu oraz docetakselu stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca wcześniej leczonych kryzotynibem. 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 wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości 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 płuca wcześniej leczonych kryzotynibem. 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 [12])
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 tłuszczu²⁰ 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 kryzotyribem (dodatkowo co najmniej jedna terapia przeciwnowotworowa, tj. chemioterapia, leczenie biologiczne lub inne leczenie eksperymentalne); ⊗ co najmniej jedna mierzalna zmiana zdefiniowaną za pomocą kryteriów RECIST²¹ 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 kryzotyrib; ⊗ 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

²⁰ CER w dawce 600 mg nie jest analizowaną interwencją, dlatego nie zostaną przedstawione dane demograficzne oraz wyniki dla chorych przyjmujących tę dawkę

²¹ (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*) – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych

ASCEND-8 (Cho 2017 [12])			
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 QT²² lub indukować powstanie <i>Torsades de Pointes</i>²³; ⊗ 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)
	Pałacy 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.			

²² odstęp QT w EKG jest to graficzny zapis depolaryzacji i repolaryzacji komórek serca

²³ tzw. balet serca, polimorficzna (wielokształtna) tachykardia komorowa o zmiennej amplitudzie

ASCEND-8 (Cho 2017 [12])

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 wyniki.

Tabela 10.
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 11.
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 12.

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

CERYTYNIB W LECZENIU 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 do leczenia certynibem:</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) rozpoznanie wymienionego nowotworu w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia na podstawie badań obrazowych;</p> <p>3) potwierdzenie rearanżacji w genie ALK na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH);</p> <p>4) potwierdzenie progresji choroby po uprzednim leczeniu kryzotynibem;</p> <p>5) wykluczenie przerzutów w mózgu z wyjątkiem chorych z przerzutami w mózgu, u których stan neurologiczny jest stabilny (w tym – nie ma konieczności stosowania kortykosteroidów);</p> <p>6) możliwość zmierzenia zmian nowotworowych;</p> <p>7) działania niepożądane (z wyjątkiem wyłysienia) po wcześniejszej terapii muszą zostać wyleczone do co najmniej 1. stopnia nasilenia;</p> <p>8) wiek 18 lat i więcej;</p> <p>9) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p>	<p>1. Dawkowanie</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) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego gruczolakoraka płuca;</p> <p>2) potwierdzona wcześniej rearanżacja w genie ALK metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu – oznaczenie rearanżacji genu ALK należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) oznaczenie stężenia glukozy;</p> <p>10) oznaczenie aktywności lipazy i amylazy</p> <p>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej</p>

<p>10) wykluczenie współwystępowania niekontrolowanych chorób sercowo-naczyniowych (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niekontrolowane zaburzenia rytmu);</p> <p>11) potwierdzenie adekwatnej czynności układu krwiotwórczego:</p> <p>a) liczba płytek krwi $\geq 10^5/\text{mm}^3$, - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\text{mm}^3$, - stężenie hemoglobiny $\geq 9,5$ g/dl;</p> <p>12) potwierdzenie adekwatnej czynności nerek:</p> <p>a) stężenie kreatyniny $< 1,5$ mg/dl b) klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min</p> <p>13) potwierdzenie adekwatnej czynności wątroby:</p> <p>- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 2,5-krotnie górnej granicy normy (w przypadku przerzutów do wątroby nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy),</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania leku określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego)</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z zasadami terapii określonymi poniżej oraz z kryteriami wyłączenia z programu:</p> <p>2.1. Stosowanie certynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań</p>		<p>przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MRI, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) EKG. 8) lipaza i amylaza 9) glukoza</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 lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MRI, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p>
---	--	---

<p>niepożądanych.</p> <p>2.2 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; 2) w czasie leczenia – co 8 tygodni. <p>2.3. 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 płuczny; 2) zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych. <p>2.4. Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>2.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</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 - potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym (z wyjątkiem nowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)). <p>U chorych z progresją w obrębie OUN dopuszcza się</p>		<p>Badania wykonywane są co 8 tygodni.</p> <p>4. 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>kontynuację leczenia certynibem w skojarzeniu z radioterapią)</p> <p>2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);</p> <p>4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3. stopnia według kryteriów CTC;</p> <p>5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>a) raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub</p> <p>b) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczołakoraka;</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 (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)</p> <p>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</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>new-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>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>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>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</p>		<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) EKG. <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> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).</p> <p>4. 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>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> <ol style="list-style-type: none"> 1) z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1, 2.2, 2.3, oraz 2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3 <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> <ol style="list-style-type: none"> (1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; (2) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni). <p>2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>(a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji miąższu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>(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</p>		
--	--	--

<p>rozpoczęciem leczenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>3.1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 przerwania leczenia inhibitorem ALK); <p>3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>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. <i>common terminology criteria for adverse events</i> – version 4.03.);</p> <p>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.);</p> <p>3.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego;</p> <p>3.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>3.8. przerwanie stosowania inhibitorów ALK dłuższe niż 6 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>3.9. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>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 13.
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

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 <i>ALK</i> w co najmniej 2. linii	31
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Zykadia®	40
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	44
Tabela 9. Charakterystyka produktów leczniczych Gemcitabine Actavis®, Navirel®, Alimta® oraz Docetaxel Accord®	50
Tabela 10. Częstość występowania odpowiedzi całkowitej	73
Tabela 11. Częstość występowania zgonów	73
Tabela 12. Ocena profilu bezpieczeństwa certynibu w dawce 450 mg z posiłkiem i dawki 750 mg na czczo.....	74
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ	85

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach Programu Lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34), 2013*
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. *Charakterystyka produktu Alimta[®]*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf (data dostępu: 4.11.2017 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 Docetaxel Accord[®]*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf (data dostępu: 4.11.2017 r.)
7. *Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabine Actavis[®]*; http://www.onkologia-online.pl/medicine/show/800,gemcitabine_actavis (data dostępu: 4.11.2017 r.)
8. *Charakterystyka produktu leczniczego Navirel[®]*; http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-22_20110212_spc-pl-navirel-10mgml-dk-h-0857-001-fin.pdf (data dostępu: 4.11.2017 r.)
9. *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.)
10. *Charakterystyka produktu leczniczego Zykadia[®]*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf (data dostępu: 4.11.2017 r.)

11. 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
12. 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
13. 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
14. Europejska Agencja Leków, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, EMA/491142/2017. Zykadia, certynib*, 2017, 1-3
15. Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik demograficzny Polski 2014*, Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa 2014
16. 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
17. 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: 4.11.2017 r.)
18. 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
19. Kowalczyk A., Szutowicz-Zielińska E., Dziadziuszko R., *Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeni unie drobnokomórkowego raka płuca*, Onkologia w praktyce klinicznej, 2005, tom 1, nr 4
20. 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
21. Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (data dostępu: 14.11.2017 r.)
22. Krzakowski M., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.*, Polska Unia Onkologii, 2011

-
23. 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/artykuł/4582.html> (data dostępu: 4.11.2017 r.)
 24. Leppert W., *Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną, stacjonarną i domową*, *Medycyna paliatywna* 2010, 1: 25-34
 25. 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
 26. *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.*
 27. Pękała M., Kozaka J., *Jakość życia chorych na raka płuca*, *Psychoonkologia* 2016; 20 (2): 90–97
 28. Piekarski J., *TNM, klasyfikacja nowotworów złośliwych*, International Union Against Cancer, wyd. Via Medica 2010
 29. Płużański A., Piórek A., Krzakowski M., *Kryzotyrib w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca*, *Współczesna Onkol.* 2012, 16 (6): 485–490
 30. Przybyszewska M., Miłoszewska J. *Sprawozdanie ze zjazdu EMBO „Cellular Signaling & Molecular Medicine”*, *Acta Biochimica Polonica* 2008; 55: suppl. 3. 580-3
 31. 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
 32. 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
 33. Rzyman W., *Rak płuca*, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008, 2 (6): 407-419
 34. 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: 4.11.2017 r.)

35. Stryer L., Augustyniak J., Michejda J., *Biochemia*, Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN 2003
36. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2010
37. *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
38. Whitehouse M., Slevin M., *Lung Cancer*, Cancer 1996
39. 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
40. Yates J. W., Chalmer B., McKegey F. P., *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky Performance Status*, Cancer 1980, 45: 2220-2224

Wytyczne i rekomendacje

41. [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, 35:3484-3515
42. [ASCO 2015] 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 33:3488-3515
43. [AWMSG 2015] All Wales Medicines Strategy Group, Appraisal information. *Ceritinib (Zykadia[®])*. Reference No. 2024, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2024>, 2015 (data dostępu: 4.11.2017 r.)
44. [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 November 14. Program in Evidence-Based Care Guideline No.: 7-10 Version 3.
45. [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

-
46. [ESMO 2016] Novello S., Barlesi F., Califano R., 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
 47. [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
 48. [HAS 2015] Haute Autorité de Sante, *Commission De La Transparence, Avis 7 octobre 2015, ZYKADIA 150 mg, gélule*, 2015
 49. [NCCN 2017] National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®): Non-Small Cell Lung Cancer*, version 9.2017, 2017, 1-200
 50. [NICE 2016] National Institute for Health and Care Excellence, *Ceritinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer*, 2016
 51. [PBAC 2016] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *PBAC Meeting Agenda November 2016 PBAC Meeting*, 2016
 52. [pCODR 2017] Pan-Canadian Oncology Drug Review, *pCODR Expert Review Committee (pERC). Final recommendation. Ceritinib (Zykadia)*, 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 (aktualizacja 07.11.2014 r.)*, 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*
 56. [SMC 2015] Scottish Medicines Consortium, *Ceritinib 150mg hard capsules (Zykadia®) SMC No. (1097/15)*, 2015
-