



IGNORANTIA NOCET

Zykadia[®] (certynib) w II linii leczenia dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii

Aneks
Wersja 1.0

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

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

Warszawa, 28.09.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Opracowanie zostało przygotowane w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.194.2018.ET.10.

W projektach programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10¹ C 34)*, zamieszczonych w analizach przedstawionych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przez Wnioskodawcę w grudniu 2017 roku, kryteria włączenia chorych do programów dotyczyły jedynie chorych uprzednio nieleczonych (I linia leczenia) oraz chorych z progresją choroby po uprzednim leczeniu kryzotynibem (III linia² leczenia).

Wnioskodawca przedstawił Agencji analizy dla I i III linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), uwzględnione w następujących Wnioskach o objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia®:

- ⊗ *Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK³-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;*
- ⊗ *Zykadia® (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem.*

W wyniku konsultacji programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)* z Ministerstwem Zdrowia, wprowadzono zmiany m.in. w zakresie kryteriów włączenia chorych do programu. Zgodnie z treścią uzgodnionego programu, będą do niego kwalifikowani dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca:

- ⊗ do pierwszej linii leczenia – chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu;
- ⊗ drugiej linii leczenia – chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu.



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

² Zgodnie z treścią Obwieszczenia MZ [7], obecnie kryzotynib jest finansowany w Polsce od II linii leczenia, zatem do terapii certynibem mogliby kwalifikować się chorzy od III linii leczenia NDRP

³ ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna; ⊗ Konsensus podczas selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Kontrola obliczeń; ⊗ Charakterystyka badań włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Charakterystyka badań włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Ocena kosztów i wpływu na budżet płatnika; ⊗ Opracowanie wyników.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. opracowanie zostało poddane wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
1. Cel analizy.....	10
2. Populacja docelowa	11
3. Interwencja – certynib.....	11
4. Komparator	16
5. Efekty zdrowotne.....	18
6. Przegląd systematyczny	19
6.1. Źródła danych	19
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	19
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	19
6.3.1. Strategia wyszukiwania	19
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	20
6.3.3. Badania włączone	21
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	32
6.4.1. Strategia wyszukiwania	32
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	33
6.4.3. Badania włączone	34
6.5. Badanie <i>Tan 2016</i>	38
6.5.1. Charakterystyka badania <i>Tan 2016</i>	38

6.5.2. Ocena skuteczności certynibu w porównaniu z kryzotynibem na podstawie badania <i>Tan 2016</i>	40
6.6. Ocena bezpieczeństwa CER względem KRYZ na podstawie danych z <i>ChPL Zykadia®</i> i <i>ChPL Xalkori®</i>	46
7. Podsumowanie wyników	51
8. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego	52
8.1. Populacja	53
8.2. Udziały	54
8.3. Koszty	55
8.3.1. Dawkowanie leków.....	55
8.3.2. Koszt leków.....	55
8.4. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	57
8.4.1. Prognozowane wydatki budżetowe	57
9. Załączniki	61
9.1. Badanie <i>ASCEND-8</i>	61
9.1.1. Charakterystyka badania <i>ASCEND-8</i>	61
9.1.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER 450 mg vs CER 750 mg na podstawie badania <i>ASCEND-8</i>	63
9.2. Program lekowy – wersja uzgodniona z MZ	68
9.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	73
9.4. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	73
10. Spis tabel	77
11. Bibliografia.....	79

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
ALK+	ALK-dodatni
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certynib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
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
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KRYZ	kryzotynib
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń / działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
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

Skrót	Rozwinięcie
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD-L1	ang. <i>programmed death-ligand 1</i> – ligand programowanej śmierci komórki 1
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
ROS1	ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> - instrumenty dzielenia ryzyka
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa

1. Cel analizy

Celem niniejszego opracowania dla leku Zykadia® (CER, certynib) stosowanego II linii leczenia (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii), u dorosłych chorych na ALK-dodatniego⁴ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a także finansowe konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia® w przedstawionym wskazaniu.

W ramach opracowania przedstawiono:

- ⊕ opis populacji docelowej;
- ⊕ opis wnioskowanej interwencji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowanej technologii;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
- ⊕ opublikowane przeglądy systematyczne odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji docelowej;
- ⊕ oszacowanie wielkości populacji docelowej;

⁴ z obecną rearanżacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego NDRP (niedrobnokomórkowego raka płuca)

- ⊗ oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

2. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*, rozpatrywaną w ramach niniejszego opracowania populację docelową dla certynibu stanowią dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, z progresją choroby po zastosowaniu chemioterapii w I linii leczenia (szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w Załączniku 9.2).

3. 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 [3].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 1.
Charakterystyka produktu leczniczego Zykadia® na podstawie ChPL Zykadia®

Kod ATC⁵	L01XE28 – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
Działanie leku	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> . 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 białkowej 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.
Zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Zykadia® jest wskazany w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP, a także w leczeniu dorosłych chorych z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP, wcześniej leczonych kryzotynibem.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	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.

⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<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 należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia® jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wywołują bradykardię (np. lekami beta-adrenolitycznymi, niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, klonidyną i digoksyną); ⊗ Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Zykadia® i do 3 miesięcy po okresie leczenia.

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Przed rozpoczęciem leczenia certynibem, co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, a następnie co miesiąc należy wykonywać badania laboratoryjne wątroby, w tym oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej, a ich częstość należy zwiększyć, jeśli dojdzie do wzrostu tych parametrów do stopnia 2., 3. lub 4. Należy monitorować chorych w celu wykrycia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby; ⊕ Chorzy z objawami płucnymi wskazującymi na śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc powinni być monitorowani. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, a u chorych z rozpoznaniem zapalenia płuc związanego z leczeniem, stosowanie produktu leczniczego Zykadia® należy przerwać na stałe; ⊕ Należy monitorować chorych w celu wykrycia wydłużenia odstępu QT i tachykardii. U chorych, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms lub zmiany o >60 ms względem wartości początkowych i tachykardii typu <i>torsade de pointes</i> lub polimorficznej tachykardii komorowej bądź przedmiotowych lub podmiotowych objawów poważnej niemiaryowości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zykadia® na stałe; ⊕ Należy dokonać starannej oceny jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z występowaniem bradykardii. Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi. U chorych ze współistniejącą bradykardią zaleca się okresowe monitorowanie stanu chorego badaniem EKG oraz okresową kontrolę stężenia elektrolitów (np. potasu); ⊕ Należy monitorować stan chorych pod względem występowania biegunki, nudności i wymiotów i wdrożyć standardowe postępowanie, w tym podawanie leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych lub uzupełnianie płynów, w zależności od wskazań klinicznych; ⊕ Przed rozpoczęciem leczenia certynibem, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych konieczne jest monitorowanie glikemii na czczo. Jeśli wystąpią wskazania, należy rozpocząć lub zoptymalizować podawanie leków hipoglikemizujących; ⊕ Należy monitorować chorych w celu wykrycia wzrostu aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia®, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych; ⊕ Najczęściej raportowane (tj. bardzo często) zdarzenia niepożądane to (w nawiasie podano kod ICD-10): <ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość (D64.9); • zmniejszony apetyt (R63.01); • biegunka (A07.922), nudności i wymioty (R11); • ból w jamie brzusznej (R10.4); • zaburzenia przelyku (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>

Zgodnie z zapisami przedstawionymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Zykadia®* (wersja aktualna na dzień złożenia wniosku dla leku Zykadia® w I i III linii leczenia NDRP), certynib powinien być podawany w dawce 750 mg, doustnie raz na dobę. W aktualizacji *ChPL Zykadia®* [3] 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 – maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg.

W aktualizacji *ChPL Zykadia®* [3] 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*) [4]. Do badania włączono 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)⁶. Mediana wieku chorych wynosiła 56 lat, większość chorych (67-71%) była rasy kaukaskiej, w 0. lub 1. stopniu sprawności w skali ECOG⁷ (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®* [3] w badaniu *ASCEND-8* nie obserwowano klinicznie znaczącej różnicy w ogólnoustrojowej ekspozycji certynibu w stanie stacjonarnym w grupie dla dawki 450 mg przyjmowanej z pożywieniem i grupie dla dawki 750 mg przyjmowanej na czczo, stwierdzając jedynie niewielkie zwiększenie pola powierzchni pod krzywą w stanie stacjonarnym o 4% i stężenia maksymalnego o 3%.

W czasie leczenia częstość występowania zgonów była zbliżona w grupie przyjmującej certynib w dawce 450 mg oraz w grupie leczonej certynibem w dawce 750 mg. Nie

⁶ Oceniano również dawkę 600 mg podawaną wraz z posiłkiem

⁷ ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

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 RECIST⁸ 1.1 w ocenie zaślepionej niezależnej komisji. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ORR, w związku z czym można wnioskować o zbliżonej skuteczności CER w dawce 450 mg wraz z posiłkiem oraz CER w dawce 750 mg na czczo. Całkowity wskaźnik odpowiedzi wynosił odpowiednio 78% i 70%.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami także 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 zbliżony⁹.

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 przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszego opracowania zgodnie ze schematem PICOS¹⁰, w kryteriach dotyczących interwencji przyjęto, iż do analizy włączane będą badania dla CER stosowanego zarówno zgodnie z dawkowaniem wskazanym w zaktualizowanej wersji *ChPL Zykadia*[®], jak również badania w których CER podawano zgodnie z zapisami przedstawionymi poprzedniej wersji *ChPL Zykadia*[®].

⁸ ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe

⁹ U chorych stosujących CER w dawce 450 mg odnotowano mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądka i jelit ogółem (w tym zdarzenia związane z leczeniem), ale różnice między grupami w większości przypadków nie były istotne statystycznie

¹⁰ ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

4. Komparator

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [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 *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na dzień 1 września 2018 r.* [7], 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*¹¹);
- ⊗ erlotynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- ⊗ pembrolizumab (u chorych z ekspresją PDL1¹² ≥ 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:

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

U chorych z mutacją w genie *EGFR* finansowany ze środków publicznych jest także afatynib w ramach programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34)*. Nintedanib finansowany jest u chorych na NDRP w II linii leczenia¹³.

¹¹ ang. *epidermal growth factor receptor* – receptor naskórkowego czynnika wzrostu

¹² ang. *programmed death-ligand 1* – ligand programowanej śmierci komórki 1

¹³ w kryteriach włączenia do programu brak jest zapisów odnośnie potwierdzenia obecności mutacji

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 [7].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje stwierdzono, iż komparatorem dla CER w populacji chorych rozpatrywanej w niniejszym opracowaniu, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i refundowanym w Polsce, jest kryzotynib.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kryzotynibu.

Tabela 2.
Charakterystyka kryzotynibu na podstawie ChPL Xalkori® [2]

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
Kryzotynib	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej Kod ATC: L01XE16</p> <p>Działanie leku: Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK.</p> <p>Zarejestrowane wskazania: w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania (tylko w populacji docelowej): zalecany schemat dawkowania to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.</p>	<p>Lek jest finansowany w ramach programu lekowego <i>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)</i>, u chorych z mutacją w genie ALK (od II linii leczenia).</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>

5. 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 niniejszego opracowania dla certynibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

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

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

6. Przegląd systematyczny

Przeegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS, stanowiącym swoisty protokół dla niniejszej analizy.

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library, zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2 i 6.4.2.

6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (NDRP) oraz interwencji badanej (certynib).

Nie zastosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań, dzięki czemu strategia była bardzo czuła. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładek dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹⁴).

¹⁴ CENTRAL, ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library;

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 9.3

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁵ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji, które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia).	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.
Interwencja	Certynib w dawce 450 mg, przyjmowany doustnie raz na dobę z pożywieniem oraz certynib w dawce 750 mg przyjmowany doustnie raz na dobę na czczo (zgodnie z <i>ChPL Zykadia</i>) ¹⁶ .	Nie zgodna z kryteriami włączenia.

¹⁵ przeglądy spełniające kryteria Cook [4]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

¹⁶W aktualizacji *ChPL Zykadia*® opublikowanej w 2018 roku, wprowadzono zmiany odnośnie dawkowania certynibu. Wskazano, iż zalecana maksymalna dawka produktu leczniczego Zykadia®

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski, abstrakty konferencyjne i inne materiały nieopublikowane w pełnym tekście.

6.3.3. Badania włączone

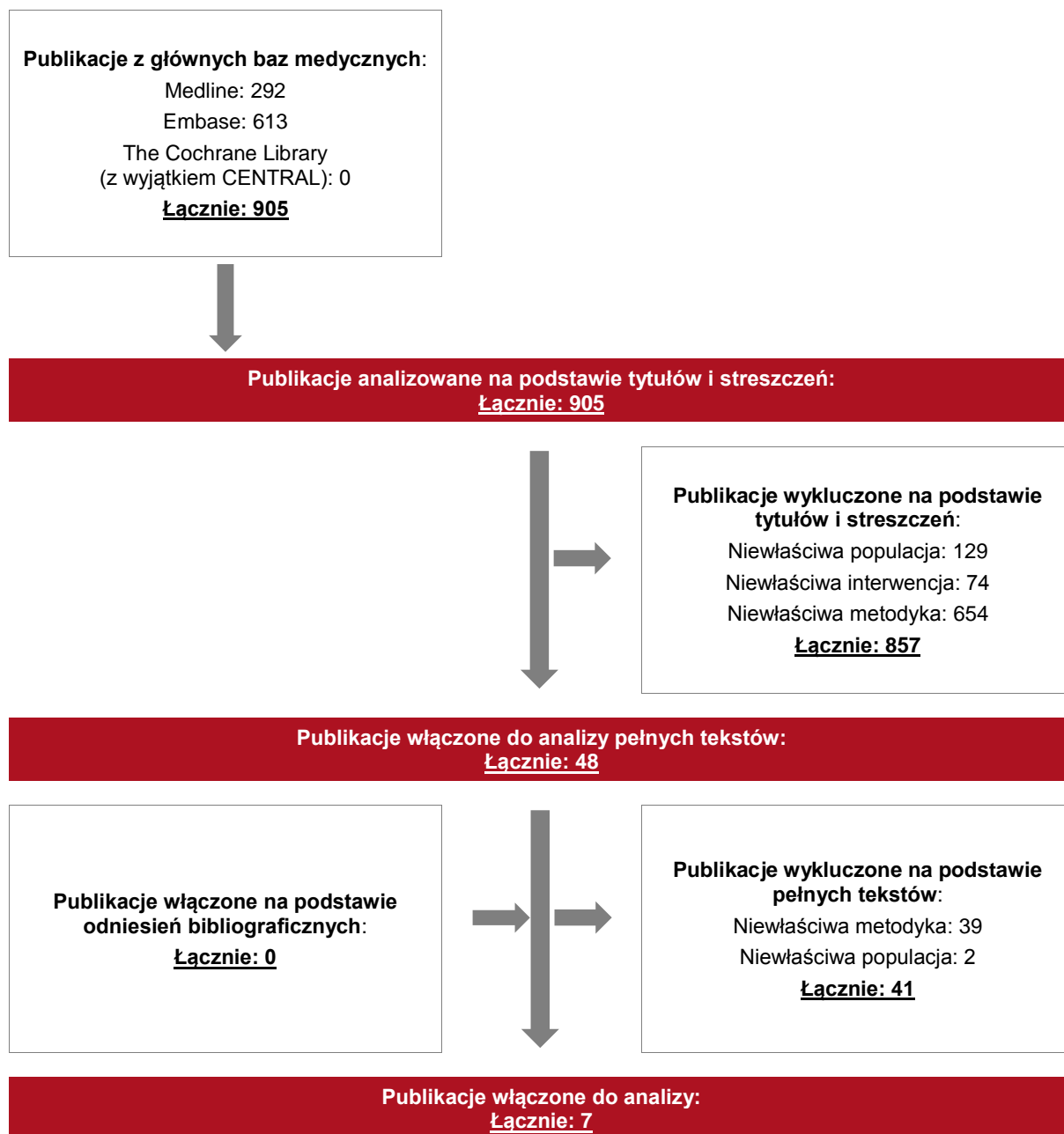
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 905 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (*Costa 2018* [10], *Gridelli 2018* [11], *Liu 2018* [12], *Pellegrino 2018* [14], *Zhu 2017* [15], *Mello 2016* [13] oraz *Cooper 2014* [9]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2. Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 6.3.3.1, a ich ocena w skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [8] w rozdziale 6.3.3.2. Pomimo tego, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż odnalezione przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji (w przeglądach włączonych do analizy przeszukiwanie baz zakończono w 2017 roku).

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. 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*). Biorąc pod uwagę wyniki badania *ASCEND-8* (brak różnic dla obu sposobów dawkowania CER w zakresie skuteczności, ogólnego profilu bezpieczeństwa i ogólnoustrojowej ekspozycji na lek) oraz fakt iż ChPL dopuszcza stosowanie obu rozpatrywanych dawek CER, przy definiowaniu kryteriów włączenia badań do analizy zgodnie ze schematem PICOS, w kryteriach dotyczących interwencji przyjęto, iż do analizy włączane będą badania dla CER stosowanego zarówno zgodnie z dawkowaniem wskazanym w zaktualizowanej wersji ChPL Zykadia®, jak również badania, w których CER podawano zgodnie z zapisami przedstawionymi w poprzedniej wersji ChPL Zykadia®

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 9.4.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



6.3.3.1. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Costa 2018</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska	W lipcu 2017 roku przeszukano bazę MEDLINE przez PubMed (1946-lipiec 2017), EMBASE (1947- lipiec 2017) oraz Cochrane Library.	Celem niniejszego przeglądu była aktualizacja danych dotyczących profilu bezpieczeństwa inhibitorów ALK u chorych na NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem wybranych zdarzeń niepożądanych, nowych rejestracji i nowych pełnotekstowych publikacji odpowiednich badań klinicznych.	W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 15 badań, w tym 5 badań dla CER (<i>ASCEND-1</i> , <i>ASCEND-2</i> , <i>ASCEND-5</i> , <i>Lim 2017</i> i <i>ASCEND-4</i>), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie <i>ASCEND-1</i> , w którym uczestniczyli m.in. chorzy u których uprzednio zastosowano jedynie chemioterapię.	Wszystkie 4 rozpatrywane w przeglądzie inhibitory ALK wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Zgony związane z zastosowanym leczeniem odnotowano łącznie u mniej niż 0,5% chorych, a łączny wskaźnik przerwania leczenia dla 4 ocenianych leków wynosił 8,2%. U chorych stosujących CER odnotowano wysoką częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki, przy czym częstość występowania zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia była niewielka. Wyniki badania <i>ASCEND-8</i> wskazują, iż stosowanie CER w niższych dawkach (450 mg) na czczo może być związane ze zmniejszeniem częstości występowania nudności, wymiotów i biegunki.
<i>Gridelli 2018</i>	Kryteria Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB	W 2017 roku przeszukano bazę PubMed. Przeszukano także m.in. abstrakty konferencyjne	Celem przeglądu było odnalezienie istotnych publikacji dotyczących opcji	W wyniku przeglądu do analizy włączono m.in. badanie <i>ASCEND-1</i> i <i>ASCEND-3</i> , spełniające	Zgodnie z wynikami badania <i>ASCEND-1</i> całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 72% u chorych nie stosujących uprzednio inhibitora ALK oraz 56% u chorych u których podano

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	AMSTAR 2: bardzo niska	zaprezentowane w latach 2000-2017 oraz referencję z badań włączonych i artykuły z zasobów własnych uczestników spotkania eksperckiego.	stosowanych w II linii leczenia NDRP.	kryteria włączenia do niniejszej analizy.	uprzednio inhibitor ALK. Czas trwania odpowiedzi wynosił odpowiednio 17 i 8,3 mies. (mediana). Czas przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił zaś 18,4 miesiąca u chorych stosujących wcześniej jedynie chemioterapię oraz 6,9 miesiąca u chorych przeleczonych inhibitorem ALK. Wyniki badania ASCEND-3 były spójne z wynikami badania ASCEND-1. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła odpowiednio w ocenie badacza i niezależnego komitetu oceniającego 16,6 i 18,4 miesiąca u chorych niestosujących uprzednio inhibitora ALK.
<i>Liu 2018</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska	Przeszukano bazę Pubmed i Embase (od stycznia 2000 r. do stycznia 2017 roku) i bazę the Cochrane Library. Przeszukano także abstrakty konferencyjne zaprezentowane na konferencji Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa ds. Onkologii Klinicznej (lata 2004 – 2017) oraz stronę internetową www.ClinicalTrials.gov .	Celem niniejszego przeglądu była ocena częstości występowania i ryzyka rozwoju zaburzeń wątroby u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.	W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 10 badań klinicznych, w tym badania dla CER (ASCEND-1 i ASCEND-4), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie ASCEND-1, w którym uczestniczyli m.in. chorzy u których uprzednio zastosowano jedynie chemioterapię.	Zastosowanie inhibitorów ALK istotnie statystycznie zwiększa ryzyko rozwoju hepatotoksyczności. Wyniki analizy w podgrupach wskazują, iż częstość występowania wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej u chorych stosujących CER była większa niż w przypadku alektynibu i kryzotyribu. U chorych stosujących inhibitory ALK należy właściwie monitorować stężenie transaminaz. Należy też przeprowadzić więcej badań klinicznych mających na celu ocenę potencjalnych czynników ryzyka rozwoju hepatotoksyczności u chorych stosujących inhibitory ALK.
<i>Pellegrino 2018</i>	Kryteria Cook: 4/5	Przeszukano bazę MEDLINE (do 15.06.2017 r.) oraz	Celem niniejszego przeglądu była ocena częstości występowania i ryzyka	W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 53 badania	Wyniki przeglądu wskazują, iż u chorych stosujących kryzotyrib częściej może rozwijać się toksyczność w obrębie płuc

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska	abstrakty z konferencji ESMO, ASCO i WCLC (ang. <i>World Conference of Lung Cancer</i> – światowa konferencja dot. raka płuca) oraz strony internetowe czasopism, na których publikowane są badania.	rozwoju zdarzeń niepożądanych dotyczących płuc u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.	kliniczne, w tym 8 badań dla CER (<i>ASCEND-1, Adam 2015, ASCEND-8, ASCEND-5, ASCEND-3 i ASCEND-4</i>), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie <i>ASCEND-1 i ASCEND-3</i> .	(biorąc pod uwagę bezwzględne częstości występowania zdarzeń niepożądanych). Niemniej jednak, kryzotynib w analizowanych badaniach był stosowany najczęściej. Biorąc pod uwagę mniejszą ekspozycję na CER w analizowanych badaniach klinicznych, należy przyjąć, iż CER ma nieznacznie mniejszy toksyczny wpływ na płuca niż kryzotynib, alektynib i brigatinib. Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia dla występujących zdarzeń niepożądanych wydaje się zbliżona dla każdego z rozpatrywanych inhibitorów.
Zhu 2017	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Autorzy przeglądu przeszukali następujące bazy w przedziale czasowym od pojawienia się danej substancji leczniczej do maja 2016 roku: Medline, Embase, Web of Science i Cochrane. Przeszukano również referencje włączonych publikacji, materiały konferencyjne (<i>Meeting abstracts from the American Society of Clinical Oncology, the European Society for Medical Oncology</i>) oraz dane ze strony www.clinicaltrials.gov . Jeśli uznano to za konieczne,	Celem niniejszego przeglądu było wykonanie metaanalizy danych dotyczących bezpieczeństwa inhibitorów ALK (kryzotynib, certynib i alektynib) stosowanych w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz porównanie ich profilu bezpieczeństwa.	Do niniejszego przeglądu włączono 17 badań opublikowanych między rokiem 2011 a 2016, w tym 10 badań na populacji chorych stosujących kryzotynib, 5 badań na populacji chorych stosujących certynib i 2 badania dotyczące alektynibu. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie <i>ASCEND-1</i> , w którym uczestniczyli m.in. chorzy u których uprzednio zastosowano jedynie chemioterapię.	Na podstawie wyników przeglądu, jego autorzy wnioskuje, iż inhibitory ALK są bezpieczne w leczeniu chorych na ALK-dodatniego raka niedrobnokomórkowego płuca. Ogólny profil bezpieczeństwa certynibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca jest zgodny z profilem bezpieczeństwa certynibu stosowanego w dalszych liniach leczenia chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do progresji choroby po chemioterapii. U chorych stosujących CER częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia była istotnie statystycznie większa niż u chorych otrzymujących kryzotynib lub alektynib, zwłaszcza w odniesieniu do

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		kontaktowano się z autorami poszczególnych publikacji.			hepatotoksyczności, zmęczenia i objawów żołądkowo-jelitowych.
<i>Mello 2016</i>	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	PubMed (od 2010 roku do czerwca 2016 roku); http://www.freepatentsonline.com/ (od 2010 roku do 16 kwietnia 2016 roku); www.clinicaltrials.gov	Przegląd i podsumowanie najnowszych terapii dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami genów <i>EGFR</i> i <i>ELM4-ALK</i> oraz odszukanie najważniejszych badań i obiecujących patentów.	Do przeglądu włączono łącznie 20 badań i 5 patentów, spośród których jedynie badanie <i>ASCEND-1</i> spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Obecnie, chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca mają dostęp do najnowszych opcji terapeutycznych, jakimi są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib, ozymertynib) czy inhibitory ALK (kryzotynib, certynib, alektynib). Najważniejsze jest indywidualne podejście do terapii każdego chorego, na co pozwoli zrozumienie molekularnego podłoża choroby. Rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów spośród wszystkich chorób nowotworowych na całym świecie. Obecnie, w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca nastąpił szczególny postęp, jednak nadal choroba ta charakteryzuje się złym rokowaniem. Mimo faktu, że większość danych przytoczonych w niniejszym przeglądzie dotyczy wydłużenia PFS i wskaźnika odpowiedzi na leczenie, brakuje danych dotyczących istotności statystycznej w OS, który uznaje się powszechnie za standardowy punkt końcowy wskazujący na korzyść kliniczną danej terapii.
<i>Cooper 2014</i>	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny)	PubMed; Ovid EMBASE. Obie bazy przeszukano od roku 1974 do 5 tygodnia lipca 2014 roku.	W niniejszym przeglądzie przedstawiono dane dotyczące zastosowania certynibu w leczeniu	Do przeglądu systematycznego włączono (nie uwzględniając badań dotyczących jedynie	Certynib jest pierwszym zarejestrowanym inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej generacji wskazanym w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	<p>wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Przeszukano również Google Scholar oraz referencje włączonych publikacji pod kątem dodatkowej literatury.</p>	<p>chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.</p>	<p>farmakokinetyki i farmakodynamiki) trzy badania eksperymentalne – ASCEND-1 wraz z przedłużeniem (badanie zakończone) oraz NCT01828112 i NCT01828099 (nadal trwające badania). Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia badanie ASCEND-1, w którym uczestniczyli m.in. chorzy u których uprzednio zastosowano jedynie chemioterapię.</p>	<p>raka płuca nietolerujących lub nieodpowiadających na leczenie kryzotynibem. Cerytynib jest 20 razy silniejszy niż kryzotynib i wydaje się być skuteczną terapią w leczeniu chorych, u których leczenie kryzotynibem nie powiodło się jak i chorych nie stosujących wcześniej kryzotynibu. Może być dobrą alternatywą w przypadku chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, jednak niezbędne są dalsze badania dostarczające danych na temat długotrwałego stosowania cerytynibu.</p>

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE						
		Costa 2018	Gridelli 2018	Liu 2018	Pellegrino 2018	Zhu 2017	Mello 2016	Cooper 2014
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	Nie dotyczy	TAK	Nie dotyczy	TAK	Nie dotyczy	Nie dotyczy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie dotyczy	TAK	Nie dotyczy	TAK	Nie dotyczy	Nie dotyczy
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE						
		<i>Costa 2018</i>	<i>Gridelli 2018</i>	<i>Liu 2018</i>	<i>Pellegrino 2018</i>	<i>Zhu 2017</i>	<i>Mello 2016</i>	<i>Cooper 2014</i>
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK/NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK/NIE	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

Kolejny etap przeszukiwania baz przeprowadzono ze względu na brak opracowań wtórnych, które mogłyby stanowić podstawę niniejszej analizy.

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

Nie zastosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań, co nie tylko zwiększało czułość strategii, ale także umożliwiało jej wykorzystanie w obydwu etapach przeglądu. W bazie The Cochrane Library na tym etapie przeszukano wyłącznie bazę CENTRAL, zawierającą badania pierwotne. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem (w przypadku nieodnalezienia żadnego badania randomizowanego umożliwiającego bezpośrednie porównanie CER względem refundowanego w Polsce komparatora). Przewidziano także włączanie badań jednoramiennych dla opiniowanej technologii.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 9.3

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.
Interwencja	Certynib w dawce 450 mg, przyjmowany doustnie raz na dobę z pożywieniem oraz certynib w dawce 750 mg przyjmowany doustnie raz na dobę na czczo (zgodnie z ChPL Zykadia®) ¹⁷ .	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	Kryzotynib (dawkowanie zgodnie z treścią programu lekowego <i>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)</i>).	Niezgodny z założeniami.
	Dowolny.	

¹⁷W 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. Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg. 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). Biorąc pod uwagę wyniki badania ASCEND-8 (brak różnic dla obu sposobów dawkowania CER w zakresie skuteczności, ogólnego profilu bezpieczeństwa i ogólnoustrojowej ekspozycji na lek) oraz fakt iż ChPL dopuszcza stosowanie obu rozpatrywanych dawek CER, przy definiowaniu kryteriów włączenia badań do analizy zgodnie ze schematem PICOS, w kryteriach dotyczących interwencji przyjęto, iż do analizy włączane będą badania dla CER stosowanego zarówno zgodnie z dawkowaniem wskazanym w zaktualizowanej wersji ChPL Zykadia®, jak również badania w których CER podawano zgodnie z zapisami przedstawionymi w poprzedniej wersji ChPL Zykadia®

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Komentarz: Jeśli konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. w przypadku nieodnalezienia żadnego badania randomizowanego bezpośrednio porównującego CER z refundowanym komparatorem.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ jakość życia; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	<p>Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie.</p> <p>Komentarz: pojedyncze grupy z badań z grupą kontrolną nie były uwzględniane.</p>
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne ¹⁸ .	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne.	
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 948 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów nie odnaleziono żadnego badania porównującego bezpośrednio CER względem kryzotyningu w analizowanej populacji docelowej (eksperymentalnego lub obserwacyjnego), spełniającego kryteria włączenia do analizy. W rozpatrywanej populacji chorych nie odnaleziono także żadnego randomizowanego badania klinicznego, spełniającego kryteria włączenia do analizy, porównującego CER względem dowolnego komparatora, na podstawie którego możliwe byłoby wykonanie porównania pośredniego.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów w rozpatrywanej populacji chorych odnaleziono jedynie następujące publikacje dla badań jednoramiennych:

¹⁸ w tym etapie nie włączano badań jednoramiennych dla komparatorów

- ⊗ abstrakty konferencyjne *Felip 2016* [16], *Felip 2015* [17], *Park 2015* [21], *Park 2015a* [22] do jednoramiennego badania II fazy – *ASCEND-3*, w którym uczestniczyli dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, stosujący uprzednio jedynie chemioterapię¹⁹;
- ⊗ abstrakty konferencyjne *Mehra 2016* [20], *Felip 2016a* [18] do jednoramiennych badań *ASCEND-1* i *ASCEND-3*;
- ⊗ następujące publikacje do jednoramiennego badania I fazy – *ASCEND-1*, w których wyszczególniono wyniki dla dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosujących uprzednio jedynie chemioterapię²⁰ (*Kim 2016* [19] i abstrakt konferencyjny: *Shaw 2014* [23]).

Odnalezione publikacje dotyczą badań jednoramiennych. Na ich podstawie możliwe byłoby przeprowadzenie porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa certynibu i kryzotyribu jedynie na podstawie zestawienia wyników z badań dla badanej interwencji oraz badań dla komparatora (które potencjalnie mogłyby zostać odnalezione w III etapie przeglądu systematycznego). Z uwagi na charakter porównania (zestawienie danych) jakość przedstawionych danych i ich wiarygodność byłaby jednak bardzo niska.

W czasie przeglądu odnaleziono także badanie *Tan 2016* [24], w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności CER względem kryzotyribu (KRYZ) u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, stosujących uprzednio jedynie chemioterapię, na podstawie danych z jednoramiennych badań *ASCEND-1* i *ASCEND-3* (dla CER) oraz jednoramiennych badań *PROFILE 1001*, *PROFILE 1005* i badania randomizowanego *PROFILE 1007* dla kryzotyribu. Dane analizowane w publikacji zostały przez autorów odpowiednio dostosowane by zniwelować występujące różnice między chorymi stosującymi CER i kryzotyrib np. w zakresie rasy lub liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia. Ponieważ dane w niniejszym badaniu poddano dostosowywaniu, uznano, iż porównawcza analiza skuteczności CER względem kryzotyribu w analizowanej populacji docelowej, na podstawie danych z badania *Tan 2016* będzie bardziej wiarygodna niż dane otrzymane na podstawie samodzielnie wykonywanego zestawienia wyników z badań odnalezionych w II i III etapie przeglądu systematycznego. W związku z tym

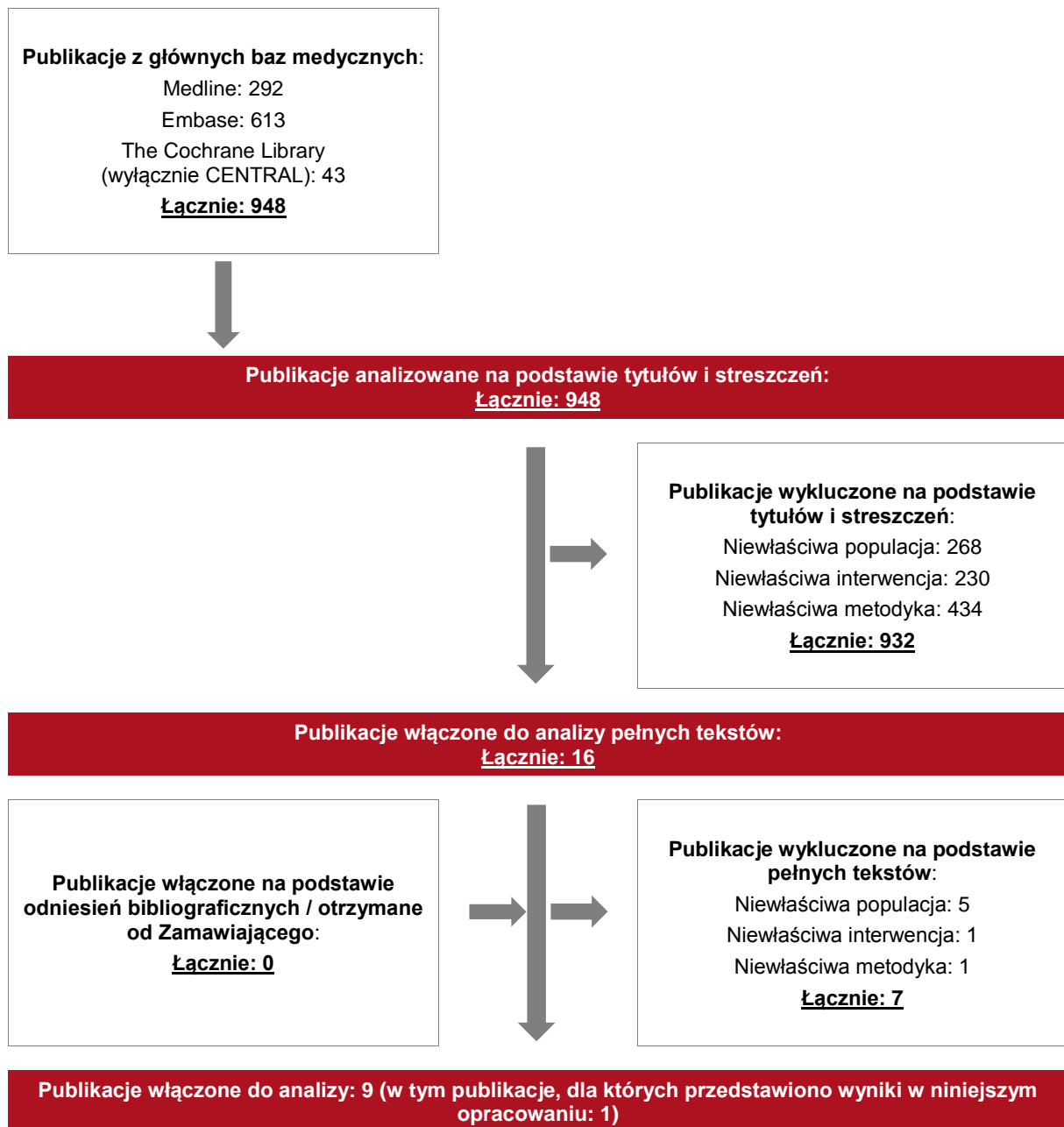
¹⁹ U chorych dozwolone było stosowanie w przeszłości terapii układowej innej niż inhibitor ALK

²⁰ Według danych przedstawionych w publikacji *Kim 2016*, w badaniu *ASCEND-1* uczestniczyło 83 (33,7%) chorych, u których uprzednio zastosowano terapię układową inną niż inhibitor ALK oraz 163 (66,3%), u których podano uprzednio inhibitor ALK

w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki z publikacji *Tan 2016* (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 6.5).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej oraz w rejestrach wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 9.4.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



6.5. Badanie *Tan 2016*

6.5.1. Charakterystyka badania *Tan 2016*

Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

<i>Tan 2016</i> [24]			
METODYKA			
<p>Badanie retrospektywne – zbiorcza analiza jednostkowych danych historycznych zebranych na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych fazy I i II ASCEND-1 i ASCEND-3 (dla CER) oraz badań jednoramiennych fazy I i II PROFILE 1001 i PROFILE 1005 oraz badania randomizowanego, otwartego fazy III PROFILE 1007 (dla KRYZ) (analiza przeprowadzona metodą <i>propensity score weighting</i>²¹)</p> <p>Przydział chorych do grupy: dane zbierane z badań ASCEND-1, ASCEND-3, PROFILE 1001, PROFILE 1005 i PROFILE 1007;</p> <p>Skala NOS²²:</p> <p>Dobór próby: ****</p> <p>Porównywalność: **</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p>Opis utraty chorych z badania: dane historyczne – nie utracono chorych z badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Corporation;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: b/d, okres obserwacji różnił się w zależności od analizowanego badania;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • ALK-dodatni miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP; • dopuszczalna obecność stabilnych lub poddających się leczeniu przerzutów do mózgu; • brak wcześniejszego leczenia inhibitorem ALK oraz co najmniej jedna wcześniejsza terapia systemowa. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 			
Dane demograficzne			
Parametr	CER		KRYZ ^{***}
	Przed dopasowaniem	Po dopasowaniu*	
Liczba chorych	189	189/143 ^{**}	557
Mężczyźni, n (%)	82 (43,4)	b/d (46,0)	b/d (46,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	55,0 (b/d)	52,0 (b/d)	52,0 (b/d)

²¹ analiza z uwzględnieniem efektu skłonności. Z uwagi na różnice między badaniami w publikacji dane demograficzne chorych zostały dopasowane. Przed dopasowaniem chorzy stosujący CER różnili się bowiem od chorych otrzymujących KRYZ m.in. w odniesieniu do rasy czy liczby wcześniejszych schematów leczenia

²² ang. *The Newcastle-Ottawa Scale* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych

Tan 2016 [24]				
Rasa, n (%)	Azjatycka	104 (55,0)	b/d (37,6)	b/d (37,6)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	66 (34,9)	b/d (32,2)	b/d (32,2)
Liczba wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych, n (%)	1	92 (48,7)	b/d (45,1)	b/d (45,1)
	2	53 (28,0)	b/d (21,8)	b/d (21,8)
	≥3	44 (23,3)	b/d (33,1)	b/d (33,1)
Typ histologiczny lub cytologiczny, n (%)	Gruzołakorak	179 (94,7)	b/d (95,0)	b/d (95,0)
<p>Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki chorych, a jedynie ogólne informacje na temat chorych włączanych do poszczególnych badań uwzględnionych w publikacji <i>Tan 2016</i>. W związku z tym dane przedstawione w tabeli powyżej zostały uzupełnione poniższym opisem (na podstawie badania <i>Tan 2016</i>).</p> <p>W analizowanych badaniach udział wzięli dorośli chorzy na ALK-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP. Dopuszczalna była obecność stabilnych lub poddających się leczeniu przerzutów do mózgu. Do analizowanych badań włączano chorych ze stanem sprawności ECOG wynoszącym od 0 do 2 punktów. Wyjątek stanowiło badanie <i>PROFILE 1005</i>, w którym ok. 17% chorych oceniono na 3 punkty w skali ECOG. We wszystkich analizowanych badaniach chorzy byli uprzednio leczeni, przy czym w badaniach <i>ASCEND-3</i> i <i>PROFILE 1001</i> nie włączano chorych leczonych wcześniej inhibitorem ALK. W badaniu <i>PROFILE 1005</i> możliwe było włączanie chorych po co najmniej jednej chemioterapii, natomiast w badaniu <i>PROFILE 1007</i> mogli uczestniczyć chorzy wyłącznie po jednej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W przypadku pozostałych badań nie stawiano ograniczeń co do liczby ani rodzaju wcześniejszych terapii.</p> <p>Należy jednak mieć na uwadze, że analiza przeprowadzona w publikacji <i>Tan 2016</i> polega na dopasowaniu danych jednostkowych, a zatem grupy chorych przyjmujących CER i KRYZ są możliwie najbardziej dopasowane (różnice w danych wyjściowych nie były istotne statystycznie).</p>				
INTERWENCJA				
Interwencja badana: CER podawany doustnie w dawce 750 mg raz dziennie.				
Interwencja kontrolna: KRYZ podawany doustnie w dawce 250 mg dwa razy dziennie.				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe oceniane w analizie:				
<ul style="list-style-type: none"> • przeżycia całkowite; • przeżycie wolne od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie. 				
Punkty końcowe nieoceniane w analizie:				
<ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla certynibu przed dopasowaniem danych do wyników z badań oceniających kryzotyrib; • wyniki inne niż łączne (tj. przedstawione dla każdego z badań odrębnie). 				

*odnotowano rozbieżności między wartościami procentowymi dla poszczególnych danych demograficznych w publikacji a obliczeniami własnymi analityków – nie można jednoznacznie ocenić, dla którego N (N=189 czy N=143) podano wartości procentowe, w związku z czym nie podano dokładnej liczby chorych, u których wystąpiła dana cecha

**efektywna liczebność próby

***odnotowano rozbieżności między wartościami procentowymi dla części danych demograficznych w publikacji a obliczeniami własnymi analityków, w związku z czym nie podano dokładnej liczby chorych, u których wystąpiła dana cecha

6.5.2. Ocena skuteczności certynibu w porównaniu z kryzotynibem na podstawie badania *Tan 2016*

Analiza skuteczności certynibu względem KRYZ została przedstawiona na podstawie badania *Tan 2016*, tj. zbiorczej analizy jednostkowych danych historycznych zebranych z jednoramiennych badań eksperymentalnych oceniających certynib (badania *ASCEND-1*, *ASCEND-3*) oraz dwóch badań jednoramiennych i badania randomizowanego oceniających kryzotynib (badania *PROFILE 1001*, *PROFILE 1005* i *PROFILE 1007*). Analizę przeprowadzono metodą *propensity score weighting*, tj. z uwzględnieniem efektu skłonności (dane demograficzne z badań oceniających certynib zostały dopasowane do danych demograficznych z badań oceniających kryzotynib, tak aby zredukować różnice występujące w populacjach biorących udział w tych badaniach).

W ramach niniejszego opracowania analitycy odstępili od samodzielnych obliczeń parametru OR²³, RD²⁴ oraz NNT/NNH²⁵, ponieważ uniemożliwiła to metodyka badania *Tan 2016* (analiza jednostkowych danych z kilku badań, okresy obserwacji dla certynibu oraz kryzotynibu nie zostały przedstawione w publikacji). W badaniu autorzy publikacji podali jednak p-wartość dla różnicy między grupą stosującą CER a grupą otrzymującą KRYZ, umożliwiającą ocenę istotności statystycznej dla różnic między grupami. Na podstawie tych danych można ocenić, że certynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z kryzotynibem, w populacji dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, stosujących uprzednio leczenie układowe inne niż inhibitor ALK (tj. chemioterapię).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.5.2.1. Przeżycie całkowite

Czas przeżycia całkowitego był istotnie statystycznie dłuższy w grupach przyjmujących certynib niż w grupach leczonych kryzotynibem – mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie CER nie została osiągnięta a w grupie KRYZ wynosiła 20,5 miesiąca. Ryzyko

²³ ang. *odds ratio* – iloraz szans

²⁴ ang. *risk difference* – różnica ryzyka

²⁵ 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; ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

wystąpienia zgonu było zatem mniejsze wśród chorych stosujących CER niż w grupie otrzymującej KRYZ. Podobne wyniki wykazano również w przypadku analizy wrażliwości dla podgrup, m.in. rasy kaukaskiej, chorych z przerzutami do mózgu oraz palących obecnie lub w przeszłości.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 7.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS mediana	CER		KRYZ		HR ²⁶ (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia całkowitego								
<i>Tan 2016</i>	Ogółem	b/d	Nie osiągnięto (19,6; nie osiągnięto)	189*	20,5 (19,9; 29,6)	557	0,59 (0,46; 0,75)	TAK p<0,001**
	Rasa kaukaska	b/d	b/d	152	b/d	557	0,58 (0,45; 0,74)	TAK p<0,001**
	Obecność przerzutów do mózgu***	b/d	b/d	128	b/d	432	0,50 (0,38; 0,67)	TAK p<0,001**
	Chorzy wyłącznie z badań jednoramiennych	b/d	b/d	85	b/d	384	0,63 (0,47; 0,83)	TAK p=0,001**
	Palenie tytoniu (obecnie lub w wywiadzie)^	b/d	b/d	43	b/d	557	0,43 (0,33; 0,54)	TAK p<0,001**

*wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych

**informacja podana przez autorów publikacji

***z wykluczeniem badania *PROFILE 1001*

^z wykluczeniem badania *ASCEND-3*

²⁶ ang. *hazard ratio* – hazard względny

Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia całkowitego było istotnie statystycznie większe w grupach przyjmujących certynib w porównaniu z grupami leczonymi kryzotynibem.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 8.
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS²⁷

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		KRYZ		Różnica % (95% CI)	IS
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS							
<i>Tan 2016</i>	b/d	82,6 (74,9; 91,1)	189*	66,0 (62,1; 70,2)	557	16,6 (b/d)	TAK p<0,001**

*wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych

**informacja podana przez autorów publikacji

6.5.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych certynibem w porównaniu z chorymi leczonymi kryzotynibem – mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie CER wynosiła 13,8 miesiąca a w grupie KRYZ wynosiła jedynie 8,3 miesiąca. Ryzyko wystąpienia progresji choroby było zatem mniejsze wśród chorych stosujących CER niż w grupie otrzymującej KRYZ. Podobne wyniki wykazano również w przypadku analizy wrażliwości dla podgrup, m.in. chorych rasy kaukaskiej, chorych z przerzutami do mózgu oraz palących obecnie lub w przeszłości.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

²⁷ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego

Tabela 9.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS mediana	CER		KRYZ		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby								
<i>Tan 2016</i>	Ogółem	b/d	13,8 (11,1; nie osiągnięto)	189*	8,3 (7,3; 9,3)	557	0,52 (0,44; 0,62)	TAK p<0,001**
	Rasa kaukaska	b/d	b/d	152	b/d	557	0,53 (0,44; 0,62)	TAK p<0,001**
	Obecność przerzutów do mózgu***	b/d	b/d	128	b/d	432	0,46 (0,38; 0,56)	TAK p<0,001**
	Chorzy wyłącznie z badań jednoramiennych	b/d	b/d	85	b/d	384	0,55 (0,45; 0,68)	TAK p<0,001**
	Palenie tytoniu (obecnie lub w wywiadzie)	b/d	b/d	b/d	43	b/d	557	0,41 (0,35; 0,49)

*wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych

**informacja podana przez autorów publikacji

***z wykluczeniem badania *PROFILE 1001*

^z wykluczeniem badania *ASCEND-3*

Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby było istotnie statystycznie większe w grupach przyjmujących certynib w porównaniu z grupami leczonymi kryzotynibem.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS²⁸

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		KRYZ		Różnica % (95% CI)	IS
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS							
<i>Tan 2016</i>	b/d	58,2 (47,9; 70,7)	189*	37,2 (33,3; 41,5)	557	21 (b/d)	TAK p<0,001**

*wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych

**informacja podana przez autorów publikacji

6.5.2.3. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów RECIST (wersja 1.0 dla badań I fazy oraz wersja 1.1 dla badań II i III fazy).

Całkowity odsetek odpowiedzi wśród chorych leczonych certynibem oraz wśród chorych leczonych kryzotynibem był zbliżony i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. W przypadku odpowiedzi całkowitej znamiennej statystycznie różnicę odnotowano na korzyść kryzotynibu, z kolei odpowiedź częściową obserwowano istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych certynibem.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 11.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		KRYZ		Różnica % (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Całkowity odsetek odpowiedzi							
<i>Tan 2016</i>	b/d	129 (68,3)	189*	341 (61,2)	557	7,1 (b/d)	NIE p=0,102**
Odpowiedź całkowita							

²⁸ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		KRYZ		Różnica % (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>Tan 2016</i>	b/d	0 (0,0)	189*	8 (1,4)	557	-1,4 (b/d)	TAK p=0,010**
Odpowiedź częściowa							
<i>Tan 2016</i>	b/d	129 (68,3)	189*	333 (59,8)	557	8,5 (b/d)	TAK p=0,049**

*wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych

**informacja podana przez autorów publikacji

6.6. Ocena bezpieczeństwa CER względem KRYZ na podstawie danych z *ChPL Zykadia*® i *ChPL Xalkori*®

W badaniu *Tan 2016* nie przeprowadzono porównawczej oceny bezpieczeństwa CER względem kryzotyningu u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dlatego też w niniejszym opracowaniu w ramach uzupełniającej oceny przedstawiono tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych u chorych otrzymujących CER i KRYZ w ramach badań klinicznych, na podstawie danych przedstawionych w *ChPL Zykadia*® [3] i *ChPL Xalkori*® [2].

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane z uwzględnieniem częstości ich występowania, zgłaszane u chorych leczonych dawką 750 mg produktu leczniczego Zykadia® podawaną na czczo (N=925) w siedmiu badaniach klinicznych. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych od chorych leczonych dawką 450 mg podawaną raz na dobę z pożywieniem (N=89).

W przypadku KRYZ w tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u N=1722 chorych z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP, którzy otrzymywali kryzotyning w 2 randomizowanych badaniach fazy III oraz 2 jednoramiennych badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń / działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)). Przedstawiono je

według częstości występowania, które zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Tabela 12.

Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych u chorych otrzymujących CER i KRYZ w ramach badań klinicznych, na podstawie danych przedstawionych w ChPL Zykadia® i ChPL Xalkori®

	CER		KRYZ	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często	Neutropenia ^a , niedokrwistość ^b , leukopenia ^c	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	Zmniejszony apetyt	Bardzo często
	Hiperglikemia, hipofosfatemia	Często	Hipofosfatemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	-		Neuropatia ^d , zaburzenia smaku	Bardzo często
Zaburzenia w obrębie oka	Zaburzenia widzenia ^a	Często	Zaburzenia widzenia ^e	Bardzo często
Zaburzenia serca	Zapalenie osierdzia ^b , bradykardia ^c	Często	Zawroty głowy ^f , bradykardia ^g	Bardzo często
			Niewydolność serca ^h , wydłużenie odstępu QT w EKG, omdlenia (3%)	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc ^d	Często	Śródmiąższowa choroba płuc ⁱ	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^e , nudności ^e , wymioty ^e , ból w jamie brzusznej ^f , zaparcie, zaburzenia przełyku ^g	Bardzo często	Wymioty, biegunka, nudności, zaparcie, ból brzucha ⁱ	Bardzo często
	Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Zapalenie przełyku ^k , niestrawność	Często
			Perforacja przewodu pokarmowego ^l	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^m	Bardzo często

	CER		KRYZ	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby ^h , hepatotoksyczność ⁱ		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często
			Niewydolność wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ⁱ	Bardzo często	Wysypka	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek ^k , zaburzenia czynności nerek ^l	Często	Torbiel nerki ⁿ , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^o	Często
			Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia ^m	Bardzo często	Obrzęk ^p , zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby ⁿ , zmniejszenie masy ciała, wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi ^q	Często
	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym, wzrost aktywności lipazy, wzrost aktywności amylazy	Często		

ChPL Zykadia®: obejmuje przypadki zgłaszane w obrębie grup objawów:

^a zaburzenia widzenia (upośledzenie widzenia, nieostre widzenie, błyski, zmętnienia w ciele szklistym, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia akomodacji, starczowzroczność)

^b zapalenie osierdzia (wysiłek osierdziowy, zapalenie osierdzia)

^c bradykardia (bradykardia, bradykardia zatokowa)

^d zapalenie płuc (choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc)

^e częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych pochodzących od chorych leczonych zalecaną dawką 450 mg certynibu podawaną z pożywieniem (n=89) w badaniu ascend-8

^f ból w jamie brzusznej (ból w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, dyskomfort w nadbrzuszu)

^g zaburzenia przełyku (niestrawność, choroba refluksowa przełyku, dysfagia)

^h nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby (nieprawidłowa czynność wątroby, hiperbilirubinemia)

ⁱ hepatotoksyczność (polekowe uszkodzenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, hepatotoksyczność)

^j wysypka (wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka grudkowo-plamkowa)

^k niewydolność nerek (ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek)

^l zaburzenia czynności nerek (azotemia, zaburzenia czynności nerek)

^m uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie)

ⁿ nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie wyników prób czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej)

ChPL Xalkori®: Terminy opisujące zdarzenia, które reprezentują to samo pojęcie medyczne lub chorobę, zostały zgrupowane i wymienione jako pojedyncze działania niepożądane leku. Zdarzenia, które rzeczywiście zgłoszono w badaniu do wyznaczonej daty i które zostały zaliczone do danego działania niepożądanego leku, zostały podane w nawiasach, jak wymieniono poniżej

^a neutropenia (gorączka neutropeniczna, neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów)

^b niedokrwistość (niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość niedobarwliwa)

^c leukopenia (leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów).

^d neuropatia (uczucie pieczenia, zaburzenie czucia, mrowienie, zaburzenia chodu, zwiększona wrażliwość, niedoczulica, hipotonia, zaburzenia ruchowe, zanik mięśni, osłabienie mięśni, neuralgia, zapalenie nerwu, neuropatia obwodowa, neurotoksyczność, parestezje, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa, porażenie nerwu strzałkowego, polineuropatia, zaburzenia czuciowe, pieczenie skóry)

^e zaburzenia widzenia (podwójne widzenie, widzenie z efektem halo, światłowstręt, błyski, niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku, jasne widzenie, osłabienie widzenia, perseweracja wzrokowa, męty w ciele szklistym)

^f zawroty głowy (zaburzenia równowagi, zawroty głowy, ortostatyczne zawroty głowy, stan przedomdleniowy).

^g bradykardia (bradykardia, zmniejszenie częstości rytmu serca, bradykardia zatokowa)

^h niewydolność serca (niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność lewokomorowa, obrzęk płuc). w badaniach klinicznych (n=1722) u 19 (1,1%) chorych leczonych kryzotynibem stwierdzono niewydolność serca różnego stopnia, u 8 (0,5%) chorych była to choroba stopnia 3. lub 4., a u 3 (0,2%) chorych prowadząca do zgonu

ⁱ śródmiąższowa choroba płuc (zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie pęcherzyków płucnych, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc)

^j ból brzucha (dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, tkliwość jamy brzusznej)

^k zapalenie przełyku (zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku)

^l perforacja przewodu pokarmowego (perforacja przewodu pokarmowego, perforacja jelit, perforacja jelita grubego)

^m zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotranspeptydazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby, nieprawidłowy wynik badania czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz)

ⁿ torbiel nerki (ropień nerki, torbiel nerki, krwotok z torbieli nerki, zakażenie torbieli nerki)

^o zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny)

^p obrzęk (obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, umiejscowiony obrzęk, obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk tkanek oczodołu)

^q zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi (zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi, hipogonadyzm, hipogonadyzm wtórny)

7. Podsumowanie wyników

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono porównawczą ocenę skuteczności CER względem KRYZ na podstawie badania *Tan 2016*, w którym przedstawiono wyniki dla dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, stosujących uprzednio jedynie chemioterapię, na podstawie danych z jednoramiennych badań *ASCEND-1* i *ASCEND-3* (dla CER) oraz jednoramiennych badań *PROFILE 1001*, *PROFILE 1005* i badania randomizowanego *PROFILE 1007* dla kryzotylibu. Dane analizowane w publikacji zostały przez autorów odpowiednio dostosowane by zniwelować występujące różnice między chorymi stosującymi CER i kryzotylib np. w zakresie rasy lub liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia.

Wyniki badania *Tan 2016* wskazują, że certynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z kryzotylibem, w populacji dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, stosujących uprzednio leczenie układowe inne niż inhibitor ALK (tj. chemioterapię). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie CER wynosiła 13,8 miesiąca a w grupie KRYZ wynosiła jedynie 8,3 miesiąca. Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie CER nie została osiągnięta zaś w grupie KRYZ wynosiła 20,5 miesiąca. Podobne wyniki wykazano również w przypadku analizy wrażliwości dla podgrup, m.in. chorych rasy kaukaskiej czy chorych z przerzutami do mózgu. Całkowity odsetek odpowiedzi wśród chorych leczonych certynibem oraz wśród chorych leczonych kryzotylibem był zbliżony i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Należy podkreślić, iż w badaniu *Tan 2016*, zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej chorzy stosujący uprzednio tylko jedną terapię przeciwnowotworową stanowili około 45% chorych z populacji ogólnej. W przypadku pozostałych chorych zastosowano uprzednio 2 terapie u około 21% chorych a co najmniej 3 u około 33% chorych. Oznacza to, iż chorzy z badania *Tan 2016* (zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej) mogli być w nieco gorszym stanie ogólnym niż chorzy z populacji docelowej rozpatrywanej w niniejszym opracowaniu. Przedstawienie danych z tego badania jest jednak podejściem konserwatywnym, gdyż w praktyce klinicznej wyniki przedstawione na podstawie badania *Tan 2016* najprawdopodobniej mogłyby być jeszcze bardziej korzystne.

W badaniu *Tan 2016* nie przeprowadzono porównawczej oceny bezpieczeństwa CER względem kryzotylibu u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dlatego też w niniejszym opracowaniu w ramach uzupełniającej oceny przedstawiono tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych u chorych otrzymujących CER i KRYZ w ramach badań klinicznych, na podstawie danych przedstawionych w *ChPL Zykadia®* i *ChPL Xalkor®*. Dane te wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa obu leków.

Biorąc pod uwagę skuteczność terapii CER wykazaną w badaniu *Tan 2016* oraz rozważając potencjalne zagrożenia związane z tą terapią, zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Zykadia® (certynib) w II linii leczenia dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii.

8. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego

W ramach niniejszego opracowania rozważono dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia 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.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [7]*). W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*). Dodatkowo w wariantcie z RSS konserwatywnie przyjęto, że ceny pozostałych leków uwzględnianych w analizie (w tym koszt komparatora) również są obniżone zgodnie z wartościami oszacowanymi z danych refundacyjnych. Natomiast w wariantcie bez

RSS ceny pozostałych leków są zgodne w cenami publikowanymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ.

8.1. Populacja

Oszacowania dotyczące wielkości populacji chorych w I i III linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, przedstawiono w następujących Wnioskach o objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia®:

- ⊕ *Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;*
- ⊕ *Zykadia® (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem;*

Zatem w niniejszym opracowaniu oszacowano jedynie populację chorych w II linii leczenia NDRP, w związku z rozszerzeniem kryteriów włączenia chorych do programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.2. Udziały

W przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Zykadia®, certynib będzie stosowany w populacji docelowej, po uwzględnieniu udziałów w rynku jakie przejmie od stosowanej obecnie terapii kryzotyningiem. Biorąc pod uwagę opisane w poprzednich rozdziałach wnioski z przeprowadzonej analizy, tj. certynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z kryzotyningiem w populacji docelowej, można sądzić iż certynib będzie w znacznym stopniu przejmował udziału od obecnie stosowanego kryzotyningu. Zatem w niniejszym opracowaniu przyjęto iż w pierwszym roku lek Zykadia® [Redacted]. Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 14.
Oszacowanie populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

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

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

8.3. Koszty

W niniejszym opracowaniu analizę kosztów ograniczono do kosztu leku, jako głównej składowej kosztu terapii. Natomiast pozostałe kategorie kosztowe, takie jak: monitorowanie, podanie leku, działania niepożądane itd. są w większości kosztami nieróżniącymi ze względu na taki sam sposób finansowania leków tj. w programach lekowych, bądź mają niewielki wpływ na łączny koszt terapii.

8.3.1. Dawkowanie leków

CERYTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zykadia*® [3] określono, że w leczeniu chorych z rozważanej populacji docelowej, certynib podawany jest w dawce 450 mg doustnie raz na dobę w czasie posiłku o tej samej porze każdego dnia. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne.

KRYZOTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori* [2] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kryzotynib podawany jest w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę.

8.3.2. Koszt leków

CERYTYNIB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Tabela 17.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzotynib wyznaczona na podstawie Obwieszczenia MZ – wariant bez RSS

Nazwa leku	UCZ	CHB	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ za miligram
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg 60 szt. (6 blist. po 10 szt)	26 018,19	27319,10	21 855,28	1,82
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg 60 szt. (6 blist. po 10 szt)	26 018,19	27319,10	27 319,10	1,82

Natomiast ceny oszacowane na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń-czerwiec 2018 zostały przedstawione w poniższej tabeli i są podstawą wyceny komparatora w przypadku wariantu bez RSS.

Tabela 18.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzotynib wyznaczona na podstawie danych refundacyjnych – wariant z RSS

Nazwa leku	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych mg	Kwota refundacji (PLN)	Koszt NFZ za miligram (PLN)
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg 60 szt. (6 blist. po 10 szt)	25,00	300 000,00	203 970,00	0,68
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg 60 szt. (6 blist. po 10 szt)	180,80	2 712 001,00	1 843 727,52	0,68

W poniższej tabeli zebrano miesięczne koszty terapii interwencji i komparatora w zależności o wariantu analizy.

Tabela 19.

Miesięczne koszty terapii interwencji i komparatora w wersji z i bez RSS

Wariant	CER	KRYZ
Miesięczny* koszt terapii (PLN)		
Z RSS	██████████	10 346,41
Bez RSS	██████████	27 717,50

*przyjęto, że przeciętny miesiąc ma 30,44 dni

8.4. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne) oraz w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz wariantu. Natomiast ze

względu na brak kosztu ponoszonego przez pacjenta wyniki w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej są tożsame.

8.4.1. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 20.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (wyniki są tożsame) z uwzględnieniem RSS

	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej		Współnie	
	2023	2024	2023	2024	2023	2024
Wzrost						
Wzrost						
Wzrost						
Wzrost						
Stabilność						
Stabilność						
Stabilność						
Stabilność						

Tabela 21.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (wyniki są tożsame) bez uwzględnienia RSS

	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej		Współnie	
	2023	2024	2023	2024	2023	2024
Wzrost						
Wzrost						
Wzrost						
Wzrost						
Stabilność						
Stabilność						
Stabilność						
Stabilność						

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zatem na podstawie powyższych danych można wnioskować, że wydanie pozytywnej decyzji dla leku Zykadia® we wnioskowanym wskazaniu spowoduje [REDACTED] [REDACTED] jednocześnie stwarzając dostęp do nowoczesnej i skutecznej technologii.

9. Załączniki

9.1. Badanie ASCEND-8

9.1.1. Charakterystyka badania ASCEND-8

ASCEND-8 (Cho 2017 [4])
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 tłuszczu²⁹ w porównaniu z certynibem w dawce 750 mg na czczo; część 2 (ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa w dodatkowym okresie obserwacji) – trwający randomizowany przydział chorych uprzednio nieleczonych inhibitorem ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Liczba ośrodków: 49 ośrodków w 18 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: mediana 4,1 mies. (zakres: 0,1; 13,9).</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy ≥18. roku życia; ⊗ potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy ALK-dodatni rak płuca; ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio terapią przeciwnowotworową (za wyjątkiem systemowej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy choroba nawróciła >12 miesięcy od zakończenia terapii, jednak z wyjątkiem terapii zawierających inhibitor ALK) oraz chorzy leczeni uprzednio kryzotynibem (dodatkowo co najmniej jedna terapia przeciwnowotworowa, tj. chemioterapia, leczenie biologiczne lub inne leczenie eksperymentalne); ⊗ co najmniej jedna mierzalna zmiana zdefiniowaną za pomocą kryteriów RECIST³⁰ wersję 1.1; ⊗ stan sprawności chorego 0-2 w skali ECOG; ⊗ bezobjawowe lub neurologiczne stabilne przerzuty do mózgu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wcześniejsze leczenie inhibitorem ALK innym niż kryzotynib; ⊗ chorzy z nadwrażliwością na jakąkolwiek substancję obecną w badanym leku; ⊗ śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc w wywiadzie; ⊗ nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie; ⊗ współistniejący nowotwór lub inna choroba nowotworowa niż NDRP w wywiadzie, która została zdiagnozowana lub wymagała leczenia w ciągu ostatnich 3 lat (za wyjątkiem całkowicie usuniętego nowotworu podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego nowotworu skóry oraz całkowicie wycięty dowolny rak <i>in situ</i>); ⊗ klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca lub wystąpienie zdarzenia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ⊗ zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego lub choroba układu pokarmowego, która mogłaby istotnie wpłynąć na wchłanianie certynibu; ⊗ radioterapia na obszar klatki piersiowej – płaty płuca ≤4 tyg. przed rozpoczęciem badania lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej radioterapii; ⊗ chorzy, którzy przeszli poważną operację w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (2 tygodni w przypadku usunięcia przerzutów do mózgu) lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej operacji;

²⁹ CER w dawce 600 mg nie jest analizowaną interwencją, dlatego nie zostaną przedstawione dane demograficzne oraz wyniki dla chorych przyjmujących tę dawkę

³⁰ (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*) – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych

ASCEND-8 (Cho 2017 [4])			
<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 odstępowanie QT³¹ lub indukować powstanie <i>Torsades de Pointes</i>³²; ⊗ przeciwdrgawkowe leki indukujące enzymy. ⊗ chorzy przyjmujący warfarynę lub inne koagulanty będące pochodną kumaryny; ⊗ chorzy otrzymujące zmienne lub zwiększające się dawki kortykosteroidów; ⊗ spożywanie alkoholu (więcej niż 1 napój alkoholowy/dzień) na 3 dni poprzedzające pobranie próbek krwi do oceny farmakokinetyki. 			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (CER 450 mg z posiłkiem)	Grupa kontrolna (CER 750 mg na czczo)
Liczba chorych		44	46
Mężczyźni, n (%)		14 (31,8)	23 (50,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		53,5 (30,0-86,0)	55,5 (25,0-84,0)
Rasa, n (%)	Azjatycka	12 (27,3)	11 (23,9)
	Kaukaska	31 (70,5)	31 (67,4)
	Inna	1 (2,3)	4 (8,7)
Stan sprawności wg skali WHO (ECOG), n (%)	0	15 (34,1)	17 (37,0)
	1	22 (50,0)	22 (47,8)
	2	7 (15,9)	7 (15,2)
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie	1 (2,3)	3 (6,5)
	Pałący w przeszłości	15 (34,1)	21 (45,7)
	Nigdy	28 (63,6)	22 (47,8)
Gruczolakorak		41 (93,2)	43 (93,5)
Zasięg nowotworu / stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	Miejscowo zaawansowany / IIIB	2 (4,5)	0 (0,0)
	Przerzutowy / IV	42 (95,5)	46 (100,0)
Przerzuty do mózgu, n (%)		19 (43,2)	19 (41,3)
Liczba wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych, n (%)	0	11 (25,0)	13 (28,3)
	≥3	12 (27,3)	7 (15,2)
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem, n (%)		22 (50,0)	22 (47,8)
Czas od rozpoznania do randomizacji (zakres) [mies.]		13,7 (0,9-99,0)	12,2 (0,7-115,9)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: CER podawany z posiłkiem p.o. w dawce 450 mg/dobę w 21-dniowych cyklach.</p> <p>Interwencja kontrolna: CER podawany na czczo p.o. w dawce 750 mg/dobę w 21-dniowych cyklach.</p> <p>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.</p>			

³¹ odstępowanie QT w EKG jest to graficzny zapis depolaryzacji i repolaryzacji komórek serca

³² tzw. balet serca, polimorficzna (wielokształtna) tachykardia komorowa o zmiennej amplitudzie

ASCEND-8 (Cho 2017 [4])

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 antagonistą 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 22.

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			
<i>ASCEND-8</i> (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

Tabela 23.

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			
<i>ASCEND-8</i> (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 24.

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		

9.2. Program lekowy – wersja uzgodniona z MZ

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) – certynib.</p> <p>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne</p> <p>a) raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub</p> <p>b) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanka gruczolakoraka;</p> <p>1.2. obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridisation</i> – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (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 (kryzotylinib, alektylinib) u chorych na</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>niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p> <p>1.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>1.6. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>1.7. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>1.8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia, objawowa bradykardia);</p> <p>1.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>1.11. czynność wątroby umożliwiającą 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</p>		<p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</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>zaawansowania – dotyczy jedynie stosowania w pierwszej linii leczenia;</p> <p>1.15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów) – dotyczy stosowania w drugiej linii leczenia;</p> <p>1.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:</p> <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> <ol style="list-style-type: none"> (a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych); (b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas 		
--	--	--

<p>leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed 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 przerywania 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>		
---	--	--

3.10. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).		
---	--	--

9.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 25.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #7 dodatkowo tn
#1	"non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR macrocellular OR squamous OR "giant-cell" OR "spindle cell" OR "large-cell" OR "spindle-cell"	616 101	20 984	418 073
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	1 256 644	80 065	1 231 092
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	3 858 444	163 826	3 614 765
#4	#1 AND #2 AND #3	125 234	9 832	130 390
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	58 230	6 092	64 565
#6	#4 OR #5	126 197	10 209	138 384
#7	Zykadia OR ceritinib OR "ldk-378" OR "ldk 378" OR ldk378 OR "nvp ldk 378" OR "nvp ldk378" OR "nvp-ldk378" OR "nvp ldk378 nx" OR "nvp-ldk378-nx" OR "nvp ldk 378 nx"	349	45	825
#8	#6 AND #7	292	43 [^]	613

[^]43 publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (I etap) - 0

Data wyszukiwania: 30.08.2018 r.

9.4. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 26.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Addeo 2018</i> [25]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Aggarwal 2017</i> [26]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Au 2017</i> [27]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Baik 2015</i> [28]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bennati 2016 [29]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Berghmans 2012 [30]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Burns 2015 [31]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Caccese 2016 [32]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Califano 2017 [33]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Castellanos 2016 [34]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Chaaya 2018 [35]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Cooper 2015 [36]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leczenia certynibem chorych na NDRP. W przeglądzie nie podano kryteriów włączenia i wykluczenia oraz brakuje krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych.
<i>Croegaert 2015 [37]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>De Pas 2017 [38]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Dhillon 2014 [39]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Drizou 2017 [40]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie miało na celu wykonanie przeglądu badań obejmujących poszukiwanie potencjalnych mechanizmów wykształcania oporności na terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz strategii jej pokonywania.
<i>Gainor 2016 [41]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Iams 2015 [42]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Landi 2016 [43]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Li 2015 [44]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Losanno 2017 [45]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>McGahan 2017 [46]</i>	Niewłaściwa populacja	Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa certynibu w I linii leczenia chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca.
<i>Minuti 2013 [47]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Peters 2017</i> [48]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Qin 2017</i> [49]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Rossi 2017</i> [50]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Rothenstein 2018</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Rothschild 2016a</i> [52]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Rothschild 2016b</i> [53]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Santarpia 2017</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Shackelford 2017</i> [55]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Shum 2017</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Siegmund Schultze 2015</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Singhi 2018</i> [58]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Stinchcombe 2014</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Straughan 2016</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Sullivan 2017</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Thai 2018</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Toyokawa 2015</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Wu 2016</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Ziogas 2018</i> [65]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

Tabela 27.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Cha 2016</i> [66]	Niewłaściwa populacja	W badaniu wyniki dla chorych stosujących CER przedstawiono łącznie dla chorych uprzednio nieleczonych, chorych stosujących CER w II linii leczenia i chorych stosujących CER w kolejnych liniach leczenia (brak danych szczegółowych ilu chorych otrzymało CER w II linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii).
<i>Cho 2017</i> [67]	Niewłaściwa populacja	Celem badania była ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki CER podawanego w 3 różnych sposobach dawkowania. W raporcie nie uwzględniano danych z pojedynczych grup z badań randomizowanych. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z populacji docelowej.
<i>Johung 2016</i> [68]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano skuteczność leczenia chorych z przerzutami do mózgu, przy czym certynib stosowało jedynie 25% chorych i nie podano wyników wyłącznie dla tego leku.
<i>Lin 2015</i> [69]	Niewłaściwa populacja	Do analizy włączono dane dla chorych uczestniczących zarówno w badaniu <i>ASCEND-3</i> jak i w badaniu <i>ASCEND-4</i> . Celem publikacji była ocena mutacji u chorych z niepowodzeniem terapii inhibitorem ALK.
<i>Nishio 2015</i> [70]	Niewłaściwa populacja	80% chorych w badaniu stosowała uprzednio inhibitor ALK. Brak wcześniejszego inhibitora ALK w badaniu miało tylko N=4 (20%) chorych.
<i>Shaw 2017</i> [71]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ASCEND-1</i> , w którym przedstawiono dane tylko dla chorych przeleczonych uprzednio tylko KRYZ (brak innej terapii przeciwnowotworowej).
<i>Tan 2015</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>Tan 2016</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych danych, innych niż te które zostały już uwzględnione w niniejszym opracowaniu na podstawie publikacji <i>Tan 2016</i> .

10. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Zykadia® na podstawie ChPL Zykadia®	11
Tabela 2. Charakterystyka kryzotyribu na podstawie ChPL Xalkori® [2]	17
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap I	20
Tabela 4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	24
Tabela 5. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	29
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	33
Tabela 7. Czas przeżycia całkowitego	42
Tabela 8. Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS	43
Tabela 9. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	44
Tabela 10. Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS	45
Tabela 11. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	45
Tabela 12. Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych u chorych otrzymujących CER i KRYZ w ramach badań klinicznych, na podstawie danych przedstawionych w ChPL Zykadia® i ChPL Xalkori®	48
Tabela 13. Oszacowanie populacji docelowej	54
Tabela 14. Oszacowanie populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną	54
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie bez RSS (PLN)	56
Tabela 16. Efektywna charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie z RSS (PLN)	56

Tabela 17. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzotynib wyznaczona na podstawie Obwieszczenia MZ – wariant bez RSS	56
Tabela 18. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzotynib wyznaczona na podstawie danych refundacyjnych – wariant z RSS	57
Tabela 19. Miesięczne koszty terapii interwencji i komparatora w wersji z i bez RSS...	57
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (wyniki są tożsame) z uwzględnieniem RSS	59
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (wyniki są tożsame) bez uwzględnienia RSS	59
Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	64
Tabela 23. Częstość występowania zgonów	64
Tabela 24. Ocena profilu bezpieczeństwa certynibu stosowanego w dawce 450 mg z posiłkiem i w dawce 750 mg na czczo	65
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	73
Tabela 26. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	73
Tabela 27. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	76

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016
2. *Charakterystyka produktu leczniczego Xalkorl®*;
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139829/anx_139829_pl.pdf (data dostępu: 28.08.2018 r.)
3. *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.)
4. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126 (5):376-80
5. 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
6. Hao H., Wei Q.L., Qian Zhu. i in., *Is there a benefit of first- or second-line crizotinib in locally advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer? a meta-analysis*, *Oncotarget.* 2016 Dec 6; 7(49): 81090–81098
7. *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.*
8. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013-1020

Badania włączone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

9. Cooper M.R., Chim H., Chan H., Durand C., *Ceritinib: A New Tyrosine Kinase Inhibitor for Non-Small-Cell Lung Cancer*, *Annals of Pharmacotherapy* 2015, 49 (1): 107-112

10. Costa R.B., Costa R., Talamantes S. i in., *Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer*, *Oncotarget*. 2018 Apr 24; 9 (31): 22137-22146
11. Gridelli C., Baas P., Barlesi F. i in., *Second-Line Treatment Options in Non-Small-Cell Lung Cancer: Report From an International Experts Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology*, 2018, *Clinical Lung Cancer*. 19 (4) (pp 301-314)
12. Liu B., Yuan M., Sun Y., *Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis*, *Oncotarget*. 2017 Dec 16;9 (10): 9480-9488
13. Mello R.A., Liu D.J., Aguiar P.N. i in., *EGFR and EML4-ALK updated therapies in non-small cell lung cancer*, *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* 2016, 11 (4): 393-400
14. Pellegrino B., Facchinetti F., Bordi P. i in., *Lung Toxicity in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature.*, *Clin Lung Cancer*. 2018 Mar;19 (2): e151-e161
15. Zhu Q., Hao H., De-Sheng W., i in., *Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC*, *BMC Cancer* 2017, 17 (1)

II etap

16. Felip E., Orlov S., Park K. i in., *Phase 2 study of ceritinib in ALKi-naive patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM)*, *Annals of oncology*. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011, 2016, VL: 27, no pagination
17. Felip E., Orlov S., Park K., *ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naive adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC).*, *Journal of Clinical Oncology*. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 33 (15 SUPPL. 1)
18. Felip E., Tan D.S., Kim D., *Whole body and intracranial efficacy of ceritinib in ALK-inhibitor (ALKi)-naive patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) NSCLC and baseline (BL) brain metastases (BM): Results from ASCEND-1 and -3*, *Journal of Clinical Oncology*.

- Conference: 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2016. United States. 34 (Supplement 15) (no pagination)
19. Kim D., Mehra R., Tan D. i in., *Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated RESULTS from the multicentre, open-label, phase 1 trial*, The Lancet Oncology. 17 (4) (pp 452-463), 2016
 20. Mehra R., Felip E., Tan D., *Whole body and intracranial efficacy of ceritinib in ALK-inhibitor (ALKI)-naive patients with ALK-rearranged (ALK+) NSCLC and baseline brain metastases (BM): results from ascend-1 and-3*, Neuro-oncology. Conference: 21st annual scientific meeting and education day of the society for neuro-oncology. United states. Conference start: 20161117. Conference end: 20161120
 21. Park K., Felip E., Orlov S. i in., *Pros with ceritinib in ALKi-naive ALK+ NSCLC patients with and without brain metastases*, Journal of Thoracic Oncology. Conference: 16th World Conference on Lung Cancer. Denver, CO United States. Conference Publication: (var.pagings). 10 (9 SUPPL. 2) (pp S379-S380), https://library.iaslc.org/search-speaker?search_speaker=35588 (data dostępu: 30.08.2018 r.)
 22. Park K., Tan D., Ahn M., *Efficacy and safety of ceritinib in patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain metastases (BM) - Results from ASCEND-2 and ASCEND-3*, Annals of Oncology. Conference: ESMO Asia Congress 2015. Singapore Singapore. Conference Publication: (var.pagings). 26 (SUPPL. 9) (pp ix126-ix127)
 23. Shaw A., Mehra R., Tan D. i in., *Ceritinib (LDK378) for treatment of patients with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases (BM) in the ASCEND-1 trial*, Neuro-Oncology. Conference: 19th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology Miami, FL United States. Conference Start: 20141113 Conference End: 20141116. Conference Publication: (var.pagings). 16 (pp v39), 2014
 24. Tan D., Araújo A., Zhang J. i in., *Comparative Efficacy of Ceritinib and Crizotinib as Initial ALK-Targeted Therapies in Previously Treated Advanced NSCLC: An Adjusted Comparison with External Controls*, J Thorac Oncol. 2016 Sep; 11 (9): 1550-7

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

25. Addeo A., Tabbò F., Robinson T. i in., *Precision medicine in ALK rearranged NSCLC: A rapidly evolving scenario*, Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Feb; 122: 150-156

-
26. Aggarwal C., Borghaei H., *Treatment paradigms for advanced non-small cell lung cancer at academic medical centers: Involvement in clinical trial endpoint design*, *Oncologist* 2017, 22 (6): 700-708
 27. Au T.H., Cavalieri C.C., Stenehjem D.D., *Ceritinib: A primer for pharmacists*, *J Oncol Pharm Pract.* 2017 Dec; 23 (8): 602-614
 28. Baik C.S., Chamberlain M.C., Chow L.Q., *Targeted Therapy for Brain Metastases in EGFR-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer*, *Journal of Thoracic Oncology* 2015, 10 (9): 1268-1278
 29. Bennati Ch., Paglialunga L., Ricciuti B. i in., *Targeting EGFR and ALK in NSCLC: Current evidence and future perspective*, *Lung Cancer Management* 2016, 5 (2): 79-90
 30. Berghmans T., Remmelink M., Awada A., *Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for second-line therapy of non-small cell lung cancer*, *Lung Cancer: 2012, Targets and Therapy.* 3 (pp 91-99)
 31. Burns M.W., Kim E.S., *Profile of ceritinib in the treatment of ALK+ metastatic non-small-cell lung cancer*, *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2015, 6: 35-42
 32. Caccese M., Ferrara R., Pilotto S. i in., *Current and developing therapies for the treatment of non-small cell lung cancer with ALK abnormalities: update and perspectives for clinical practice*, *Expert Opin Pharmacother.* 2016, 17 (17): 2253-2266
 33. Califano R., Greystoke A., Lal R. i in., *Management of ceritinib therapy and adverse events in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer*, *Lung Cancer* 2017, 111: 51-58
 34. Castellanos E.H., Horn L., *Re-Evaluating Progression in an Era of Progress: A Review of First- and Second-Line Treatment Options in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer*, *Oncologist* 2016, 21 (6): 755-61
 35. Chaaya G., Abdelghani R., Kheir F. i in., *NSCLC: state of the Art Diagnosis, Treatment, and Outcomes*, *Current pulmonology reports* 2018, 7 (2): 29-41
 36. Cooper M., Chim H., Chan H. i Durand C., *Ceritinib: A New Tyrosine Kinase Inhibitor for Non-Small-Cell Lung Cancer*, *Annals of Pharmacotherapy*, 2015, Vol. 49(1) 107-112
 37. Croegaert K., Kolesar J.M., *Role of anaplastic lymphoma kinase inhibition in the treatment of non-small-cell lung cancer*, *Am J Health Syst Pharm.* 2015, 72 (17): 1456-62
-

-
38. De Pas T., Pala L., Catania C., Conforti F., *Molecular and clinical features of second-generation anaplastic lymphoma kinase inhibitors ceritinib*, *Future Oncol.* 2017
 39. Dhillon S., Clark M., *Ceritinib: first global approval*, *Drugs* 2014, 74 (11): 1285-91
 40. Drizou M., Kotteas E.A., Syrigos N., *Treating Patients with AKL-rearranged non-small-cell lung cancer: mechanism of resistance and strategies to overcome it*, *Clinical and Translational Oncology* 2017, 19 (6): 658-666
 41. Gainor J.F., Shaw A.T., *Fast, Food and Ceritinib in ALK-Positive NSCLC*, *Journal of Thoracic Oncology* 2017, 12 (9): 1341-1343
 42. Iams W.T., Lovly C.M., *Anaplastic Lymphoma Kinase as a Therapeutic Target in Non-Small Cell Lung Cancer*, *Cancer J.* 2015, 21 (5): 378-82
 43. Landi L., Cappuzzo F., *Ceritinib for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer*, *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2016, 9 (2): 203-214
 44. Li S., Qi X., Huang Y., *Ceritinib (LDK378): A potent alternative to crizotinib for ALK-rearranged non-small-cell lung cancer*, *Clinical Lung Cancer* 2015, 16 (2): 86-91
 45. Losanno T., Gridelli C., *Recent advances in targeted advanced lung cancer therapy in the elderly*, *Expert Review of Anticancer Therapy* 2017, 17 (9): 787-797
 46. McGahan L., *Horizon Scanning in Oncology, Ceritinib (Zykadia®) as first-line therapy for patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer*, *Horizon Scanning in Oncology* No. 69 ISSN-online: 2076-5940
 47. Minuti G., D'Incecco A., Cappuzzo F., *Targeted therapy for NSCLC with driver mutations*, *Expert Opinion on Biological Therapy* 2013, 13 (10): 1401-1412
 48. Peters G.J., Muller I.B., Giovannetti E., *Should alectinib or ceritinib be given as first line therapy for ALK positive non-small cell lung cancer patients instead of crizotinib?*, *Translational Cancer Research* 2017, 6: 1010-1013
 49. Qin A., Gadgeel S., *The Current Landscape of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) in Non-Small Cell Lung Cancer: Emerging Treatment Paradigms and Future Directions*, *Targeted Oncology* 2017, 1-10
-

-
50. Rossi A., Sacco P.C., Santabarbara G., i in., *Developments in pharmacotherapy for treating metastatic non-small cell lung cancer*, Expert opinion on pharmacotherapy 2017, 18 (2): 151-163
 51. Rothenstein J.M., Chooback N., *ALK inhibitors, resistance development, clinical trials.*, Curr Oncol. 2018 Jun; 25 (Suppl 1): S59-S67
 52. Rothschild S. I., *Clinical data and role of ceritinib a second-generation ALK tyrosine kinase inhibitor for the treatment of ALK positive non-small cell lung cancer*, Translational Cancer Research 2016, 5: 1173-1176
 53. Rothschild S.I., *New treatment options for ALK+ advanced non-small-cell lung cancer: Critical appraisal of ceritinib*, Therapeutics and Clinical Risk Management 2016, 12: 735-741
 54. Santarpià M., Daffinà M.G., D'Aveni A., i in., *Spotlight on ceritinib in the treatment of ALK+ NSCLC: design, development and place in therapy*, Drug Des Devel Ther. 2017 Jul 5; 11: 2047-2063
 55. Shackelford R.E., Ansari J.M., Wei E.X., *Anaplastic lymphoma kinase rearrangements in non-small-cell lung cancer: Novel applications in diagnostics and treatment*, Pharmacogenomics 2017, 18 (12): 1179-1192
 56. Shum E.; Gandhi L., *Finding a place for ceritinib in the landscape of ALK-positive non-small cell lung cancer.*, Translational Cancer Research 2017, 6 (Supplement 7) (pp S1215-S1218)
 57. Siegmund Schultze N., *Non-small cell lung cancer: Ceritinib is available for anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) tumors*, Deutsches Arzteblatt International 2015, 112 (42)
 58. Singhi E., Horn L., *Background and rationale of the eXalt3 trial investigating X-396 in the treatment of ALK+ non-small-cell lung cancer.*, Future Oncol. 2018 Aug; 14 (18):1781-1787
 59. Stinchcombe T.E., *Recent advances in the treatment of non-small cell and small cell lung cancer*, Prime Rep. 2014, 6:117
 60. Straughan D.M., Azoury S.C., Shukla V., *Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small cell lung cancer*, Current Drug Targets 2016, 17 (6): 739-745
-

-
61. Sullivan I., Planchard D., *Targeting ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: An update*, Future Oncology 2017, 13 (14): 1213-1217
 62. Thai A., Solomon B., *Treatment of ALK-positive nonsmall cell lung cancer: recent advances*, Curr Opin Oncol. 2018
 63. Toyokawa W., Seto T., Takenoyama M., Ichinose Y., *Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary?*, Cancer and Metastasis Reviews 2015, 34 (4): 797-805
 64. Wu J., Savooji J., Liu D., *Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer*, J Hematol Oncol. 2016, 9:19
 65. Zogas D., Tsiara A., Tsironis G. i in., *Treating ALK-positive non-small cell lung cancer.*, Ann Transl Med. 2018 Apr; 6 (8):141

II etap

66. Cha Y, Kim H., Shim H., *Clinical outcomes in ALK-rearranged lung adenocarcinomas according to ALK fusion variant*, J Transl Med. 2016 Oct 19;14(1):296.
 67. Cho B.C., Kim D.W., 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
 68. Johung K., Yeh N., Desai N., *Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis*, J Clin Oncol. 2016 Jan 10;34(2):123-9
 69. Lin Y., Yu C., Yang J., Shih J., *Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Kinase Domain Mutation Following ALK Inhibitor(s) Failure in Advanced ALK Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis and Literature Review*, Clinical Lung Cancer. (no pagination), 2016. Date of Publication: December 09, 2015
 70. Nishio M., Murakami H., Horiike A. i in., *Phase I Study of Ceritinib (LDK378) in Japanese Patients with Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer or Other Tumors.*, J Thorac Oncol. 2015 Jul; 10 (7): 1058-66
 71. Shaw A., Kim D., Solomon B. i in., *Ceritinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK)+NSCLC patients pretreated with only crizotinib: ASCEND-1 subgroup analysis*, Journal of Thoracic Oncology. Conference: 18th World Conference on Lung Cancer of the International
-

Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017. Japan. 12 (11 Supplement 2) (pp S1896-S1897

72. Tan D., Araujo A., Zhang J. i in., *Comparative efficacy of ceritinib and crizotinib in previously treated crizotinib-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): an adjusted indirect comparison, Journal of clinical oncology*, 2015, 33, 15 SUPPL. 1